

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARCOS CHRISTIANO LANGE

**EMBOLIA PARADOXAL AVALIADA PELO DOPPLER TRANSCRANIANO.
ANÁLISE DE VARIÁVEIS METODOLÓGICAS E MARCADORES PARA
DIFERENCIAÇÃO ENTRE EMBOLIA PARADOXAL CARDÍACA E
EXTRACARDÍACA**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Lineu Cesar Werneck

Co-orientadora: Profa. Dra. Viviane Flumignan Zétola

**CURITIBA
2011**

MARCOS CHRISTIANO LANGE

**EMBOLIA PARADOXAL AVALIADA PELO DOPPLER TRANSCRANIANO.
ANÁLISE DE VARIÁVEIS METODOLÓGICAS E MARCADORES PARA
DIFERENCIAÇÃO ENTRE EMBOLIA PARADOXAL CARDÍACA E
EXTRACARDÍACA**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Lineu Cesar Werneck

Co-orientadora: Profa. Dra. Viviane Flumignan Zétola

**CURITIBA
2011**

Lange, Marcos Christiano

Embolia paradoxal avaliada pelo doppler transcraniano. análise de variáveis metodológicas e marcadores para diferenciação entre embolia paradoxal cardíaca e extracardíaca / Marcos Christiano Lange. Curitiba, 2011.

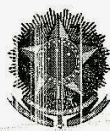
xiii; 97 f.

Orientador: Prof. Dr. Lineu Cesar Werneck

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências da Saúde. Programa de Medicina Interna e Ciências da Saúde.

1. **Ultrassonografia Doppler Transcraniana.** 2. Embolia paradoxal. 3. **Ecocardiografia Transesofagiana.** 4. Meios de contraste. 5. Manobra de Valsalva. 6. Forame oval patente. I. Título. II. Wernneck, Lineu Cesar

NLM:WN 100

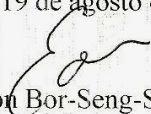


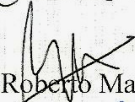
Ministério da Educação
Universidade Federal do Paraná
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA
= MESTRADO e DOUTORADO =

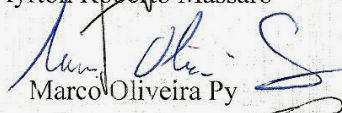
PARECER

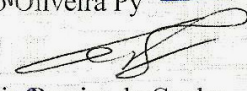
Aos dezenove dias do mês de agosto do ano de dois mil e onze, a banca examinadora constituída pelos **Professores Doutores: Edson Bor-Seng-Shu (FMUSP), Ayrton Roberto Massaro (USP), Marco Oliveira Py (UFRJ), Cláudio L. Pereira da Cunha (UFPR) e Lineu Cesar Werneck (Orientador – UFPR)**, exarou o presente parecer sobre a tese elaborada por **MARCOS CHRISTIANO LANGE**, aluno concluinte do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna – nível Doutorado da Universidade Federal do Paraná, intitulada: **"EMBOLIA PARADOXAL AVALIADA PELO DOPPLER TRANSCRANIANO. ANÁLISE DE VARIÁVEIS METODOLÓGICAS E MARCADORES PARA DIFERENCIAÇÃO ENTRE EMBOLIA PARADOXAL CARDÍACA E EXTRACARDÍACA"**. A Banca examinadora considerou que **MARCOS CHRISTIANO LANGE**, apresentou trabalho adequado para tese e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, de modo a merecer a sua aprovação, sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de Doutor em Medicina Interna e a publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.

Curitiba, 19 de agosto de 2011.


Edson Bor-Seng-Shu


Ayrton Roberto Massaro


Marco Oliveira Py


Cláudio Leinir Pereira da Cunha


Lineu Cesar Werneck

A minha esposa Fernanda e ao meu filho
Eduardo que, com seu afeto e amor,
permitiram ser possível completar este
projeto.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente gostaria de agradecer à DEUS pela continua presença em minha vida.

A minha mãe, Dorvalina, e ao meu pai, Victor, os quais foram fundamentais na minha vida para conseguir atingir este objetivo.

A minha irmã, Marcia, meu cunhado César, e meus queridos sobrinhos João Victor e Luiza, obrigado pelo apoio.

A minha prima Daniela, modelo na busca pelo aprendizado e interesse pela ciência.

A todos os meus familiares, principalmente a minha avó Hildegard que apesar de simples foi sempre um exemplo para toda a família e a minha tia Tecla, que sempre esteve ao meu lado, esclarecendo os porquês com seu eterno carinho.

Ao Professor Dr. Lineu César Werneck, pessoa querida e modelo para todos nós, médicos e neurologistas.

Ao Professor Edison Matos Nývák, exemplo de profissional e de ética na prática médica.

A Professora Dra. Viviane Flumignan Zétola, defensora da neurologia de qualidade e com responsabilidade.

Ao Professor Dr. Élcio Juliato Piovesan, amigo e grande cientista.

Ao Professor Dr. Hélio Teive, chefe do Serviço de Neurologia, que apostou no meu potencial para coordenar a residência médica em neurologia deste hospital.

Aos professores Dra. Rosana Scola, Dr. Carlos Silvado, Walter Arruda e Paulo Lorenzoni, sempre presentes para oferecer importantes ensinamentos.

Aos médicos Cláudia Kay, Dra. Ana Crippa, Francisco Germiniani, Luciano de Paola, Pedro Kowacs, Dr. Sergio de Almeida e Mauro Piovezan, que com certeza, oferecem seu 1% a mais para este hospital.

Ao Professor Dr. Admar Souza, chefe do Serviço de Ecocardiografia, pela crença na realização deste projeto.

Aos ex-residentes Laura Zamproni, Felipe Novak, Artur Fernandes, à secretária Irene Domingues da Silva e à técnica de enfermagem Euza Maria Assis Chulis, pelo auxílio na realização do projeto.

A todos os pacientes que participaram deste estudo e a todos que me ensinaram a arte da Neurologia.

“Um visionário é alguém que vê o futuro. Um sonhador é aquele que gosta de viver fantasias durante a noite, mas não é possível sonhar durante o dia. O dia é dos visionários. A noite, dos sonhadores.”

Simon Perez

RESUMO

O Doppler transcraniano contrastado (DTCc) é um método diagnóstico utilizado com frequência na investigação da embolia paradoxal (EP) e do forame oval patente (FOP). Apesar da padronização do método, inúmeros questionamentos existem em relação a metodologia utilizada, entre as quais, a solução contrastante ideal, o momento de realização da manobra de Valsalva (MV) durante o exame sensibilizado e marcadores que diferenciem entre a EP devido o FOP e outras EPs, preferencialmente as extracardíacas. Este estudo teve como objetivos: 1) comparar a positividade de EP pelo DTCc com o uso de duas soluções contrastantes, a solução salina agitada (SSA) e a solução salina agitada com sangue (SSAs); 2) comparar dois momentos da MV com o uso da SSAs; e 3) identificar possíveis marcadores de EP pelo DTCc que possam estar correlacionados com a presença de FOP pelo ecocardiograma. Material e Métodos: Foram analisados 42 pacientes em acompanhamento no Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da UFPR entre primeiro de outubro de 2007 e 31 de agosto de 2008 com indicação para investigação de EP ou FOP. Todos os pacientes foram submetidos a exame de DTCc padronizado, com uso das duas soluções contrastantes: SSA composta por 9ml de solução salina e 1ml de ar e SSAs, composta por 8ml de solução salina, 1ml de sangue do próprio paciente e 1ml de ar. Foram realizadas três metodologias: exame em repouso; sensibilizado previamente pela MV (MV-Pré), caracterizado por MV 5 segundos antes da injeção da solução contrastante e sensibilizado posteriormente pela MV (MV-Pós), caracterizado por MV 5 segundos após a injeção da solução contrastante. Resultados: Foi observada diferença na positividade da EP comparando as duas soluções utilizadas com a presença de maior duração da passagem de sinais de microembolia (MES) com a SSAs. Ao serem avaliados dois momentos distintos para a MV com o uso de SSAs, não foi observada diferença nos resultados de exames positivos, número e duração de MES. Nos pacientes com AVEi e DTCc positivo submetidos a ecocardiograma transesofágico contrastado (ETEc) para o diagnóstico de FOP, os exames com passagem de EP com número acima de 9 MES e início da passagem de MES antes de 9 segundos após a injeção da SSAs foram observados somente em pacientes com FOP pelo ETEc (31%). Conclusão: O uso de SSAs aumenta os graus e a duração da EP comparada a SSA, porém não existe diferença quanto a positividade de EP com SSAs quando comparados dois momentos distintos da MV. A presença de mais de 9 MES e início da passagem destes com menos de 9 segundos após a injeção da SSAs é um ponto de corte para identificar, com alta especificidade, os pacientes com FOP pelo ETEc.

Palavras-chave: Doppler transcraniano; Embolia paradoxal; Forame oval patente; Ecocardiograma transesofágico; Agente contrastante; Manobra de Valsalva.

ABSTRACT

Contrast-enhanced transcranial Doppler (cTCD) is a diagnostic method widely used in the investigation of paradoxical embolism (PE) and patent foramen ovale (PFO). Despite the standardization of the method, there are many questions regarding its methodology, among which, the ideal contrast agent, the time of performing the Valsalva maneuver (VM) and markers that differentiate between cardiac and extracardiac PE. This study aimed to: 1) compare the positivity of the PE by cTCD using two distinct contrast agents, the agitated saline solution (AS) and the agitated saline with blood (ASb), 2) compare two moments of the VM with ASb, and 3) identify possible markers of PE by cTCD that could be correlated with the presence of PFO by echocardiography. Methods: . We analyzed 42 patients with PFO or PE diagnosis indication followed in the Stroke outpatient clinic of the Neurology Division of the Hospital de Clínicas-UFPR between October 2007 and August 2008. All patients underwent a standardized examination of cTCD, with use of two contrasting solutions: AS consists of 9ml of saline solution and 1ml of air and ASb consisting of 8 ml of saline, 1 ml of patient's own blood and 1ml of air. It was done three methods: examination at rest, previously sensibilized by the VM (pre-VM), characterized by VM five seconds prior to injection of contrast solution and posteriorly sensibilized by the VM (post-VM), characterized by VM five seconds after the injection of contrast solution. Results: There was a difference in the positivity of the PE compare the two solutions used with a longer duration of passage of microembolic signals (MES) with the ASb. When evaluated two different times for the VM with the use of ASb, there was no difference in the results of positive tests, number and duration of MES. In patients with ischemic stroke and undergoing echocardiography, 31% of patients with PE by cTCD positive and PFO by echocardiography had more than 9 MES with started earlier than 9 seconds after solution injection, this was not observed in any patient without PFO by echocardiography. Conclusion: The use of ASb increases the degree and duration of PE compared to AS, but there was no difference in the positivity of PE comparing two moments of VM. The presence of more than 9 MES with and earlier passage before 9 seconds after solution injection is a cutoff point to identify, with high specificity, patients with PFO by echocardiography.

Key words: Transcranial Doppler; Paradoxical embolism; Patent foramen ovale; Transesophageal echocardiography; Contrast médium; Valsalva maneuver.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – MODELO DE EMBOLIA PARADOXAL	1
FIGURA 2 – GRADIENTE DE PRESSÃO INTERATRIAL DURANTE A MANOBRA DE VALSALVA	14
FIGURA 3 – MODELO DE INSONAÇÃO POR DOPPLER TRANSCRANIANO	21
FIGURA 4 – PREPARO DA SOLUÇÃO CONTRASTANTE	22
FIGURA 5 – CONTROLE DA MANOBRA SENSIBILIZADORA (ESFIGMOMANÔMETRO)	23
FIGURA 6 – METODOLOGIA PARA QUANTIFICAÇÃO DA PASSAGEM EM PADRÃO CORTINA	25

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – PRESENÇA DE FOP EM PACIENTES COM DOENÇA VASCULAR ENCEFÁLICA	3
TABELA 2 – USO DO DOPPLER TRANSCRANIANO CONTRASTADO NO DIAGNÓSTICO DE FORAME OVAL PATENTE TENDO COMO PADRÃO-OURO O ETEc.....	9
TABELA 3 – COMPARAÇÃO ENTRE AS DUAS SOLUÇÕES CONTRASTANTES PARA CADA ACM INDEPENDENTE	30
TABELA 4 – COMPARAÇÃO ENTRE AS DUAS SOLUÇÕES CONTRASTANTES PARA CADA PACIENTE	31
TABELA 5 –COMPARAÇÃO ENTRE OS DOIS MOMENTOS DA MANOBRA DE VALSALVA	33
TABELA 6 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES ENTRE PACIENTES COM E SEM FOP PELO ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO CONTRASTADO	34
TABELA 7– MARCADORES ENTRE FOP POSITIVO E FOP NEGATIVO EM PACIENTES COM DOENÇA VASCULAR ENCEFÁLICA E EP PELO DTGc	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%	-	porcentagem
µm	-	micrometros
ACM	-	artéria cerebral média
ACM D	-	artéria cerebral média direita
ACM E	-	artéria cerebral média esquerda
AD	-	átrio direito
AE	-	átrio esquerdo
AIT	-	ataque isquêmico transitório
AVE	-	acidente vascular encefálico
AVEi	-	acidente vascular encefálico isquêmico
AVEic	-	acidente vascular encefálico isquêmico criptogênico
CDE	-	comunicação direita-esquerda
cm	-	centímetros
dB	-	decibéis
DTC	-	Doppler transcraniano
DTCc	-	Doppler transcraniano contrastado
DVE	-	doença vascular encefálica
EP	-	embolia paradoxal
ETE	-	ecocardiograma transesofágico
ETEc	-	ecocardiograma transesofágico contrastado
ETTc	-	ecocardiograma transtorácico contrastado
FAV	-	fístula arterio-venosa
FDE	-	fluxo direito-esquerdo
FOP	-	forame oval patente
HAS	-	hipertensão arterial sistêmica
HITS	-	<i>high intensity transitory signs</i>
MB	-	microbolhas
McA	-	migrânea com aura
MES	-	microêmbolos
MHz	-	megahertz
ml	-	mililitros
mm	-	milímetros
mmHg	-	milímetros de mercúrio
MSD	-	membro superior direito
MV	-	manobra de Valsalva
MV-pós	-	manobra sensibilizadora após a injeção de solução contrastante
MV-pré	-	manobra sensibilizadora antes da injeção de solução contrastante
n	-	amostra
NI	-	não informado
PAD	-	pressão atrial direita
PAE	-	pressão atrial esquerda
PCWP	-	<i>pulmonary capillary wedge pressure</i> (pressão capilar pulmonar em cunha)
RNM	-	ressonância nuclear magnética
seg	-	segundos
SSA	-	solução salina agitada
SSAs	-	solução salina agitada com sangue
TAC	-	tomografia axial computadorizada
TVP	-	trombose venosa profunda
vs.	-	versus

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Etiologia e patogenia da embolia paradoxal	2
1.2 Diagnóstico da embolia paradoxal	5
1.2.1 Ecocardiograma transesofágico contrastado	5
1.2.2 Doppler transcraniano	7
1.2.3 Solução contrastante	12
1.2.4 Manobra sensibilizadora	14
2. OBJETIVOS	17
3. METODOLOGIA	18
3.1 Seleção da amostra	18
3.2 Doppler transcraniano	21
3.3 Ecocardiograma transesofágico	27
4. RESULTADOS	29
4.1 Comparação entre as duas soluções contrastantes	29
4.2 Avaliação entre dois momentos para a MV com o uso de SSAs	32
4.3 Avaliação de marcadores para diferenciar entre as CDE pelo DTCC	33
5. DISCUSSÃO	36
6. CONCLUSÕES	42
REFERÊNCIAS	43
APÊNDICES	52
ARTIGOS	82
Saline versus saline with blood as a contrast agent for right-to-left shunt diagnosis by transcranial Doppler: Is there a significant difference? [Lange e col., 2010b].	83
Valsalva maneuver procedures in the diagnosis of right-to-left shunt by contrast-enhanced transcranial Doppler using agitated saline solution with blood as a contrast agent [Lange e col., 2010c].	88
Intracranial emboli characteristics in PFO patients. A comparison between positive and negative PFO by transesophageal echocardiography. The rule of nine [Lange e col., 2010d].	93

1. INTRODUÇÃO

A embolia paradoxal (EP) é caracterizada pela passagem de material embólico de origem venosa para o sistema arterial através de uma comunicação anormal denominada comunicação direita-esquerda (CDE) [Wongpraparut e col., 2002]. A passagem deste material embólico pode obstruir vasos arteriais a jusante e ocasionar sintomas clínicos. O principal evento arterial é o acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) representado na figura 1 [Lange e col., 2010a; Ueno e col., 2007].

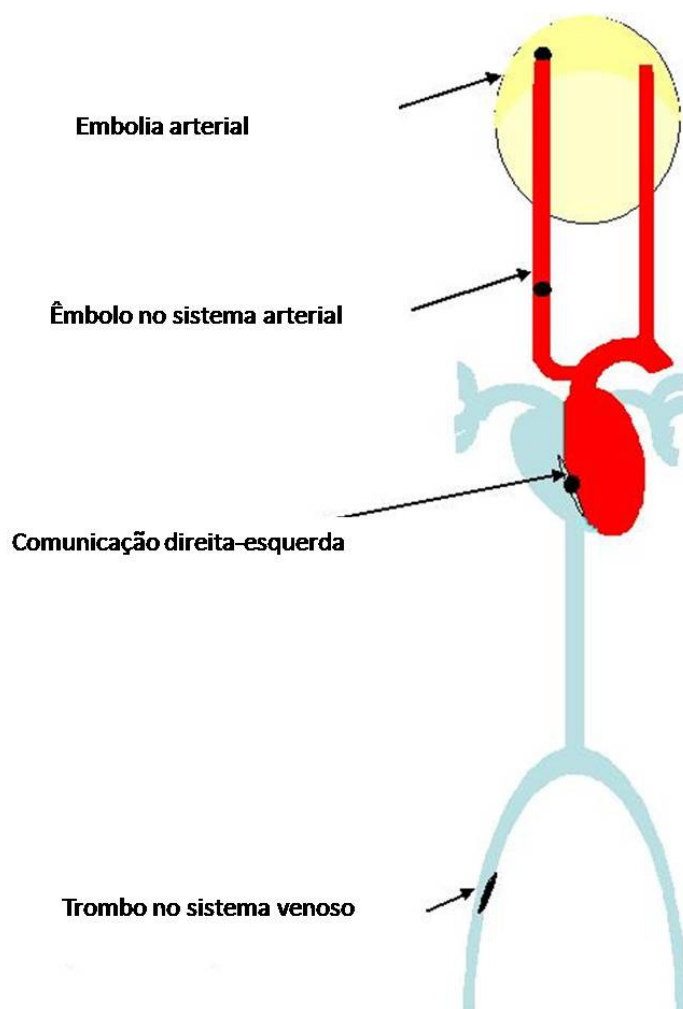


FIGURA 1 – MODELO DE EMBOLIA PARADOXAL

1.1 Etiologia e patogenia da embolia paradoxal

A principal etiologia relacionada à EP é o forame oval patente (FOP), que ocorre em aproximadamente 27% da população em geral, conforme estudos de necropsia [Perez, 2006]. Esta persistência ocorre pela falta de fusão do septo interatrial após o nascimento, com consequente formação de um túnel interatrial que pode abrir com a inversão dos gradientes pressóricos entre o átrio direito (AD) e o átrio esquerdo (AE). Este túnel, na presença de fluxo sanguíneo do AD para o AE (FDE), permite que êmbolos originados no sistema venoso passem para o sistema arterial, ocasionando a EP [Desai e col., 2006; Drighil e col., 2007].

Apesar do principal mecanismo de EP ser o FOP, em até 11% dos pacientes, a CDE é de origem extracardiaca, sendo o mecanismo mais comum a presença de fístula artério-venosa pulmonar [Aguirregomozcorta e col., 2006; Droste e col., 2002].

Até o momento não há um consenso na literatura quanto a relação direta entre o FOP e o AVEi. Estudos iniciais demonstraram uma maior frequência de FOP em pacientes jovens com AVEi (40-54%) comparados a indivíduos sem história de doença vascular encefálica (DVE) (10-15%) [Lechat e col., 1988; Webster e col., 1988]. As maiores frequências de FOP foram observadas nos pacientes com AVEi criptogênico (54%), sugerindo que a presença de fluxo sanguíneo do átrio direito para o átrio esquerdo e a consequente EP poderia representar o mecanismo etiológico da isquemia neste grupo específico de pacientes [Lechat e col., 1988].

Fischer e col., ao analisarem 1000 ecocardiogramas transesofágicos (ETE), não encontraram diferença estatisticamente significativa entre pacientes

com história prévia de DVE *versus* pacientes sem história prévia de DVE (10% x 8,7%) [Fisher e col., 1995]. Estudo recente de coorte prospectivo que avaliou 1000 pacientes com DVE, demonstrou que a presença de FOP não representaria fator de risco para um primeiro AVEi [Di Tullio e col., 2007]. Neste estudo, a incidência de AVEi em pacientes com FOP foi de 12,2 casos por 1000 pessoas/ano comparado a 8,9 casos por 1000 pessoas/ano nos pacientes sem FOP [Di Tullio e col., 2007]. Meta-análise publicada em 2009 demonstrou não haver maior recorrência de evento isquêmico, incluindo ataque isquêmico transitório (AIT) e AVEi, em pacientes com evento isquêmico criptogênico (AVEic) prévio e FOP comparado a pacientes sem FOP [Almekhlafi e col., 2009]. A tabela 1 resume os estudos que investigaram a presença de FOP em pacientes com DVE.

TABELA 1 – PRESENÇA DE FOP EM PACIENTES COM DOENÇA VASCULAR ENCEFÁLICA

Autores	Ano	Grupo	Grupo	Método	Característica da amostra	FOP	FOP
		Estudo	controle			Estudo	controle
		n	n			%	%
Lechat	1988	60	100	ETTc	AVEi < 55 a	40	10
Lechat	1988	26	100	ETTc	AVEic < 55 a	54	10
Webster	1988	40	40	ETTc	AVEic < 40 a	50	15
Cabanes	1993	100	50	ETEc	AVEi < 55 a	43	18
Cabanes	1993	64	50	ETEc	AVEic < 55 a	56,3	18
Fisher	1995	92	908	ETEc	AVEi	10	8,7
Di Tullio	2007	164	936	ETTc	AVEic >39 a	18,2	21,2

FONTE: Lange (2009)

NOTA: n = amostra; AVEi = acidente vascular encefálico isquêmico; AVEic = acidente vascular encefálico isquêmico criptogênico; a = anos; ETTc = ecocardiograma transtorácico contrastado; ETEc = ecocardiograma transesofágico contrastado; FOP = forame oval patente

Conforme demonstrado na tabela 1, a presença de FOP isoladamente pode não representar um fator de risco para AVEi na população em geral. Estudos mais recentes demonstram que a associação com outros fatores, tais

como, trombose venosa profunda (TVP), trombofilia, as próprias características anatômicas e fisiológicas do FOP e alterações do gradiente de pressão interatrial precipitam a passagem de êmbolos através do FOP, ocasionando a EP [Cramer e col., 2004; Lange e col., 2010a; Ozdemir e col., 2008; Ueno e col., 2007].

Entre as características funcionais do FOP relacionadas com a ocorrência de AVEi por EP, incluem-se: diâmetro do FOP maior que 4 mm, extensão do túnel do FOP acima de 1 cm, grande mobilidade do septo interatrial (acima de 6,5 mm), presença de grande FDE em repouso (> 20 microbolhas no AE pelo ETE contrastado), baixa frequência de fatores que elevam a pressão atrial esquerda (PAE) como regurgitação mitral, dilatação do AE e hipertrofia ventricular esquerda [De Castro e col., 2000; Giardini e col., 2004; Goel e col., 2009; Natanzon e Goldman, 2003; Schuchlenz e col., 2002]. Existem ainda situações transitórias que se relacionam com a presença do FDE, tais como, vômito, evacuação, sopro de instrumento musical, atividade física súbita e relação sexual [Bogousslavsky e col., 1996; Ozdemir e col., 2008; Webster e col., 1988].

Estudos recentes demonstraram que a presença elevada de FOP (40%) também ocorre em pacientes com enxaqueca (migrânea), principalmente migrânea com aura (McA) [Anzola e col., 1999; Domitrz e col., 2007; Schwedt e col., 2008].

O mecanismo desta associação não é bem definido. A primeira hipótese está relacionada à neuropeptídeos vasoativos, os quais normalmente são inativados pela rede capilar pulmonar, e na presença de FOP, cruzam através do septo interatrial e desencadeiam a cefaléia migranosa. Portanto, o FDE em direção ao sistema nervoso central poderia ser gatilho para a crise migranosa [Anzola, 2007; Cheng, 2008]. Uma segunda hipótese é a presença de uma disfunção endotelial-endocárdica representada pela alteração dos níveis de

peptídeo natriurético atrial em pacientes com migrânea. O peptídeo natriurético atrial está relacionado com a vasoconstrição e a agregação plaquetária, sendo liberado pelos miócitos atriais [Yankovsky e Kuritzky, 2003]. Na presença de FOP e FDE, a concentração de peptídeo natriurético atrial no sistema nervoso central estaria elevada e desencadearia a crise migranosa [Schwedt e Dodick, 2006].

1.2 Diagnóstico da embolia paradoxal

Pesquisas recentes sugerem que a investigação de EP e do FOP pode ser realizada por meio de exames de imagem como a tomografia axial computadorizada (TAC) e a ressonância nuclear magnética (RNM) [Funabashi e col., 2007; Nusser e col., 2006]. Porém, pelo seu alto custo, o acesso limitado a estes métodos e, principalmente, a impossibilidade de avaliação em tempo real da direção de fluxo interatrial, os estudos ultra-sonográficos, representados pelo ETE contrastado (ETEc) e o Doppler transcraniano contrastado (DTCC), são os principais métodos na triagem e no diagnóstico da EP e do FOP.

1.2.1 Ecocardiograma transesofágico contrastado

A principal vantagem do ETEc é a visualização direta do FOP e a identificação de outras fontes emboligênicas cardíacas, porém o método não permite visualizar a fonte venosa ou confirmar a presença de embolia arterial [Klotzsch e col., 1994]. Apesar de ser considerado “padrão-ouro” no diagnóstico de FOP, o ETEc apresenta variabilidade inter e intra-observador [Cabanes e col., 2002].

Após a introdução do ecocardiograma contrastado como ferramenta de investigação por Gramiak e col. em 1969, houve a possibilidade da

identificação de alterações anatômicas cardíacas e CDE *in vivo* [Fan e col., 1999]. As primeiras soluções contrastantes, entre as quais a solução salina agitada, eram incapazes de ultrapassar a circulação pulmonar pelo tamanho de suas micropartículas (maior que 8 μm), portanto não atingiam as câmaras esquerdas em condições normais. Esta propriedade demonstrou-se útil na investigação de CDE e FOP, pois a presença de microbolhas (MB) nas câmaras esquerdas após a infusão endovenosa do contraste confirma a presença de CDE [Soliman e col., 2007].

Para maior positividade, o exame deve ser realizado em repouso e durante manobras que possibilitem o aumento de pressão no AD (PAD) como a tosse e outras manobras de Valsalva (MV). Estas manobras aumentam a positividade do diagnóstico de EP em até 45% dos pacientes por permitirem a inversão transitória do gradiente de pressão interatrial existente em repouso [Kerut e col., 2006; Lange e col., 2008].

Algumas limitações foram previamente demonstradas em relação ao estudo de EP pelo ETEc, como a capacidade em diferenciar as CDE cardíacas (passagem de MB nas primeiras 3-6 sístoles após o contraste atingir o AD) das extracardíacas (passagem de MB após 3-6 sístoles após o contraste atingir o AD) [Horner e col., 1997; Souteyrand e col., 2006]. As CDE cardíacas podem ser vistas no AE após 3-5 sístoles do contraste ter atingido o AD na presença de circulação hipodinâmica por cardiopatia dilatada, fibrilação atrial ou lentificação no *shunt* atrial. Além disso, fístulas artério-venosas pulmonares podem ter a passagem de MB nos primeiros 5 segundos (seg) após o contraste atingir o AD [Soliman e col., 2007]. Características importantes para diferenciar entre estas situações são, nas CDE cardíacas, a presença de deslocamento do septo interatrial em direção ao

AE e a presença de MB próximas ao septo interatrial. Já nas CDE extracardíacas, ocorre a visualização de MB vindas das veias pulmonares para o AE [Attaran e col., 2006; Horner e col., 1997].

Fatores técnicos também podem limitar os resultados do ETEc para o diagnóstico da EP, como o momento da injeção da solução contrastante, o acesso venoso utilizado e a manobra sensibilizadora utilizada [Attaran e col., 2006; Gin e col., 1993; Hamann e col., 1998; Kerut e col., 1997]. Ainda, o ETE não permite identificar sinais que possam sugerir o aumento da pressão no AD como a movimentação do septo interatrial em direção ao AE durante a manobra sensibilizadora em até 32% dos casos [Gupta e col., 2008].

O ETE, diferente do ecocardiograma transtorácico, é realizado muitas vezes com sedação para conforto do paciente (maior tolerância na passagem da sonda com transdutor pela cavidade bucal e faríngea), limitando a realização das manobras sensibilizadoras, o que pode reduzir ainda mais a sensibilidade do exame [Klotzsch e col., 1994].

Utilizando aferições invasivas das pressões atriais, um estudo observou uma efetividade de 84% na inversão do gradiente de pressão interatrial com a MV e aumento deste gradiente de 21 mmHg/seg quando utilizado o ETE, demonstrando que a colaboração do paciente é importante para a realização da MV durante o ETEc [Pfleger e col., 2001].

1.2.2 Doppler transcraniano

A investigação de EP pode ser realizada por meio do Doppler transcraniano (DTC), método que permite por meio do uso do efeito Doppler a análise da velocidade de fluxo nos principais vasos encefálicos com o uso de

transdutor pulsado de 2 MHz [Newell e Aaslid, 1992]. O DTC foi introduzido na prática clínica em 1982 por Aaslid e demonstrou-se útil para a investigação de diferentes doenças neurológicas [Zétola e col., 2006].

Na investigação de EP, o DTCC apresenta, como principal característica, a confirmação da passagem de embolia para o território arterial, porém não permite a identificação da fonte venosa e do tipo de CDE (cardíaca ou extracardíaca) relacionada com a EP, podendo, portanto, ser utilizado como método de triagem no diagnóstico da EP.

O primeiro estudo realizado para a investigação de EP demonstrou a utilidade do DTCC ao avaliar 46 pacientes e demonstrar concordância acima de 70% na identificação da EP comparado ao ecocardiograma contrastado [Teague e Sharma, 1991]. Após este estudo inicial, vários outros autores demonstraram a significância do DTC comparado ao ETEc na investigação de EP e do FOP (Tabela 2).

Estudo recente demonstrou que o DTCC apresenta maior sensibilidade no diagnóstico de FOP em relação ao ETEc quando é considerado como padrão-ouro a cateterização do FOP durante procedimento endovascular [Spencer e col., 2004].

TABELA 2 – USO DO DOPPLER TRANSCRANIANO CONTRASTADO NO DIAGNÓSTICO DE FORAME OVAL PATENTE TENDO COMO PADRÃO-OURO O ETEc

Autores	Solução contrastante	Tipo	Manobra Momento	Duração	n	Sensibilidade %	Especificidade %
Nemec, 1991	SSA	MV	NI	NI	32	100	100
Chimowitz, 1991	SSA	MV	Pré	NI	4	100	67
Karnik, 1992	SSA	MV	Pré	NI	36	87	100
Venkatasubramian, 1993	SSA	MV	NI	NI	49	100	100
Di Tullio, 1993	SSA	MV	NI	NI	49	68	100
Job, 1994	Gelatina	MV e tosse	Pós	NI	137	89	92
Jauss, 1994	Galactose	MV	Pós	5 seg	40	93	100
Klötzsch, 1994	Galactose	NI	NI	NI	111	91	94
Anzola, 1995	SSA	MV	Pré	≥ 5 seg	40	90	100
Schminke, 1995	Galactose	MV e tosse	NI	NI	65	91	81
Zanette*, 1996	SSA	MV	Pós	10 seg	38	74	NA
Horner, 1997	Galactose	MV	Pós	≥ 5 seg	45	97	70
Albert, 1997	Gelatina	MV	Pós	NI	69	100	100
Hamann, 1998	NI	MV	Pós	2 seg	44	75	100
Stendel, 1998	Galactose	MV	Pós	NI	46	85	100
Droste, 1999 ^a	SSA	MV	Pós	5 seg	54	95	83
Droste, 1999 ^a	Galactose	MV	Pós	5 seg	54	95	75
Schwarze**, 1999	Galactose	MV	Pós	5 seg	72	-	-
Droste, 2000	Galactose	MV	Pós	5 seg	58	100	65
Negrão, 2005	NI	MV	NI	NI	124	97	89
Souteyrand, 2006	SSA	MV	Pós	10 seg	107	100	90
Lange, 2008	SSA	MV	Pós	5 seg	45	92	82

FONTE: modificado de Droste e col. (2000); Homma e Sacco (2005)

NOTA: n = amostra; ETEc = ecocardiograma transesofágico contrastado; sensibilidade = sensibilidade comparada ao ETEc; especificidade = especificidade comparada ao ETEc; * apenas os FOP comprovados pelo ETEc; ** apenas EP baseados em DTC; MV = manobra de Valsalva; NI = não informado; Pós = manobra sensibilizadora após a injeção de solução contrastante; Pré = manobra sensibilizadora antes da injeção de solução contrastante; seg = segundos; SSA = solução salina agitada.

No DTCC é utilizada solução contrastante e manobras sensibilizadoras semelhantes ao ETEc, sendo que a identificação da EP ocorre na visualização de sinais transitórios de alta intensidade (*high intensity transitory signs - HITS*) durante a monitoração de determinado vaso cerebral, que nesta situação

podem ser denominados microêmbolos (MES), pois representam a passagem de solução contrastante homogeneizada através das artérias intracranianas. A configuração do tronco supra-aórtico e o maior fluxo sanguíneo fazem com que a maioria das embolias encefálicas ocorra em direção à circulação carotídea, portanto o principal vaso insonado no estudo de EP é a artéria cerebral média (ACM). Uma limitação importante no uso do DTC é a ausência de janela óssea temporal observada em aproximadamente 10% da população [Zétola e col., 2006]. Nestes casos, a insonação da artéria basilar ou da artéria carótida interna extracraniana pode ser utilizada para identificar a presença de MES [Del Sette e col., 2007; Topcuoglu e col., 2003; Venketasubramanian e col., 1993].

O fenômeno microembólico identificado pelo DTC como MES ocorre pela diferença da intensidade de sinal entre o material embólico e o fluxo existente no interior do vaso devido à movimentação das hemáceas, sendo observado pelo Doppler em determinado volume de amostragem. Estudos experimentais analisaram as características dos MES em artéria aorta de coelhos e observaram que diferentes materiais (coágulos de sangue total, plaquetas, material ateromatoso, gordura e ar) eram detectados com facilidade em níveis 15 dB acima do espectro de fluxo basal [Babikian e col., 1994; Markus e Brown, 1993; Russel e col., 1991].

Características específicas dos MES [Ringelstein e col., 1998]:

- 1) curta duração (abaixo de 0,1 seg);
- 2) presença de som audível típico (“*chirps*”);
- 3) alta intensidade dentro do espectro de fluxo de Doppler;
- 4) visualização em qualquer momento do ciclo cardíaco;
- 5) unidirecional.

O aprimoramento do método de monitoração de MES nos equipamentos de DTC como a insonação em dois ou mais segmentos distintos do mesmo vaso através de dois ou mais canais separados e o modo M permite confirmar a progressão deste microêmbolo no vaso insonado em determinado intervalo de tempo, o que aumenta a especificidade do método [Moehring e Spencer, 2002; Saqqur e col., 2004; Spencer e col., 2004].

Até a introdução do DTC não era possível a identificação *in vivo* da passagem de MES nos vasos cerebrais, que em muitas situações são de extremo auxílio na busca etiológica das DVE com conseqüente modificação da conduta terapêutica e do prognóstico dos pacientes analisados [Iguchi e col., 2008; Markus e col., 2005].

Os MES espontâneos podem ser visualizados durante a insonação das artérias intracranianas em diferentes ocasiões como fibrilação atrial, estenose carotídea extracraniana, presença de valva metálica e durante a monitoração de endarterectomia de carotídea e de cirurgia cardíaca [Brillman, 1999; Iguchi e col., 2008; Markus, 1999; Markus e col., 2005; Padayachee e col., 1986].

Além dos MES espontâneos, o uso de soluções contrastantes permite identificar a passagem de MES artificiais na circulação intracraniana [Horner e col., 1997]. Estas soluções são elaboradas pela agitação de solução salina com pequena quantidade de ar ou pela agitação de componentes à base de gelatina, as quais produzem micropartículas com diâmetro maior que 8 μm , que, em condições normais não passam pela circulação pulmonar e possibilitam o estudo da EP [Di Tullio e col., 1993; Droste e col., 2000; Jauss e Zanette, 2000; Klotzsch e col., 1994; Teague e Sharma, 1991]. Para maior sensibilidade na investigação de EP são avaliadas ambas as ACMs e sempre que possível utiliza-se tecnologia que

permite a confirmação da passagem de MES pela progressão do sinal no vaso insonado.

A importância na quantificação do número de MES pode estar relacionada a possibilidade de recorrência de AVEi, pois alguns estudos sugerem que a passagem acima de 10 MES em uma artéria durante a monitoração com o DTCc em pacientes com AVEi prévio aumenta o risco de recorrência. [Angeli e col., 2001; Anzola e col., 2003; Serena e col., 1998]. Contudo, estudo recente analisou 486 pacientes com AVEic e não observou relação do número de MES com a recorrência do evento isquêmico [Serena e col., 2008]. Devendo esse dado ser confirmado em estudos futuros.

Além disso, pacientes com FOP pelo ETEc (passagem de microbolhas para o AE nos primeiros três ciclos cardíacos) apresentam maior número de MES pelo DTCc quando comparados a pacientes com FAV pulmonar (passagem de microbolhas para o AE após os três primeiros ciclos cardíacos), porém, parece não haver diferença quanto ao tempo de início da passagem ou na duração desta entre os dois grupos [Horner e col., 1997].

1.2.3 Solução contrastante

A solução contrastante é necessária para a investigação de EP tanto pelo DTCc como pelo ecocardiograma contrastado. A sua característica principal é a impedância acústica, definida como a diferença de densidade na interface entre as MB gasosas e o tecido circundante. Quanto maior a impedância acústica, maior a ecogenecidade na interface, sendo o gás 100.000 vezes menos denso que o sangue, as MB compostas por gás são excelentes meios de contraste [Forsberg e col., 1999].

A solução contrastante mais comumente utilizada na pesquisa de EP é a solução salina agitada (SSA), geralmente composta de 9 ml de soro fisiológico e 1 ml de ar agitados entre duas seringas até sua homogeneização. Outras soluções à base de gelatina, galactose ou oxipoligelatina apresentam sensibilidade e especificidade semelhantes à SSA e já foram utilizados em estudos de EP e FOP (Tabela 2). Na presença de CDE, a solução cruza para o sistema arterial antes de chegar à rede capilar pulmonar, sendo identificada no AE pelo ecocardiograma como MB e nas artérias intracranianas como MES pelo DTC.

Comparações entre o DTCc e o ETEc com o uso de SSA demonstraram sensibilidade entre 68 e 100% e especificidade entre 67 e 100% para a identificação do FOP (Tabela 2). Com as diluições convencionais observa-se que o tamanho das micropartículas fica entre 24 e 130 μm [Di Tullio e col., 1993; Teague e Sharma, 1991]. Estudo recente comparando a SSA com solução composta por solução salina agitada associada a sangue do próprio paciente (SSAs) demonstrou que esta última permite um aumento do número de micropartículas geradas com manutenção do tamanho comparável à SSA entre valores de 12,5 e 78,7 μm , o que poderia elevar a sensibilidade do exame de DTCc na investigação de EP [Sastry e col., 2007]. Esta melhoria técnica ocorreria pela fragmentação das hemáceas presentes que serviriam como partículas potencializadoras da reflexão do ultra-som [Fan e col., 1999].

1.2.4 Manobra sensibilizadora

A técnica sensibilizada objetiva aumentar a positividade do exame durante a investigação da EP [Droste e col., 1999a]. Em pacientes com CDE anormal, o fluxo sanguíneo em repouso tem direção esquerda-direita devido a maior pressão no AE em comparação ao AD [Pfleger e col., 2001]. Durante as manobras sensibilizadoras, a PAD aumenta e ultrapassa a pressão capilar pulmonar em cunha (demonstrada pela seta na Figura 2) que é representativa da PAE, permitindo inversão da direção deste fluxo e maior possibilidade de EP. Várias manobras sensibilizadoras podem ser utilizadas, entre elas a tosse e a MV, sendo esta última mais frequentemente utilizada, considerada como manobra ideal e preconizada por consenso [Jauss e Zanette, 2000].

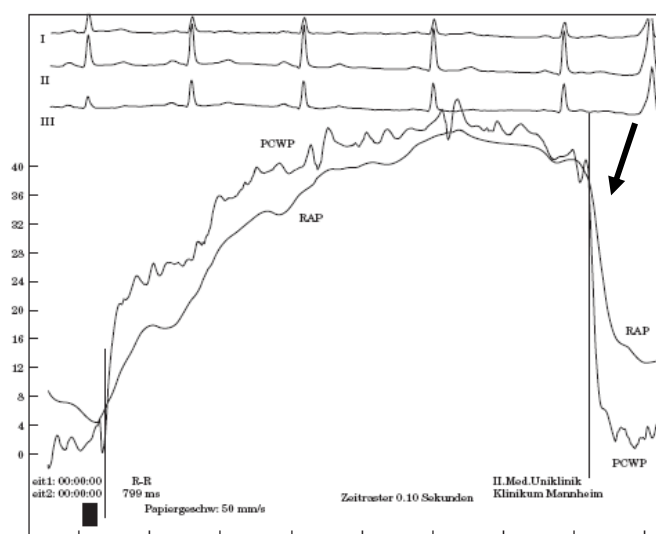


FIGURA 2 – GRADIENTE DE PRESSÃO INTERATRIAL
DURANTE A MANOBRA DE VALSALVA

Pressão átrio direito (RAP); pressão capilar pulmonar em cunha (PCWP),
manobra de Valsalva (MV)

Fonte: Pfeleger e col.(2001)

A MV aumenta em até 45 a identificação de FOP comparado ao exame em repouso tanto em pacientes com AVE como em controles [Lange e col., 2008].

O momento exato da realização da MV também é muito discutido na literatura, podendo ser realizado 5 seg antes, no início e até 5 seg após a infusão da SSA [Angeli e col., 2001; Droste e col., 1999a; Droste e col., 1999b; Droste e col., 2000; Schwarze e col., 1999]. Ao ser considerado o tempo médio (5,1 seg) entre a injeção da solução em veia periférica e sua visualização no AD, a metodologia sugerida é o início da MV 5 seg após a injeção da solução contrastante com duração de 5 seg, preferencialmente monitorada pela redução da velocidade de fluxo visualizada no DTC ou através de sopro de manômetro com manutenção da pressão em aproximadamente 40 mmHg durante a MV [Droste e col., 1999a; Jauss e Zanette, 2000; Pott e col., 2000; Schwarze e col., 1999].

Conforme observado nos dados apresentados anteriormente, o DTCc é considerado um bom exame para o diagnóstico de EP e FOP. Os critérios internacionais atuais consideram que a investigação de EP pelo DTCc deve ser realizada: 1) com o uso de SSA; 2) a MV realizada após a injeção do agente contrastante; e 3) não é possível diferenciar entre CDE cardíacas de extracardíacas pelo DTCc [Jauss e Zanette, 2000].

Não foi encontrada na literatura recente estudo com metodologia atual que acrescente as novas tecnologias e que compare a SSA com a SSAs, que avalie o momento adequado da MV com o uso da SSAs e que permita identificar marcadores que diferenciem entre a presença de comunicação cardíaca (FOP) da comunicação extracardíaca.

O presente estudo pretende avaliar, por meio do DTCc, se a associação de pequena quantidade de sangue na solução contrastante (SSA)

aumenta a positividade dos testes na investigação da EP, bem como se existe diferença nos resultados ao se comparar dois momentos diferentes da técnica sensibilizadora (manobra de Valsalva). Finalmente, pretende-se identificar, nos testes de EP positivos pelo DTCC, marcadores que permitam identificar, com alta especificidade, a presença de comunicação cardíaca (FOP).

2. OBJETIVOS

1. Avaliar a melhor solução contrastante para a investigação da embolia paradoxal pelo Doppler transcraniano contrastado, comparando a solução salina agitada e a solução salina agitada com sangue.
2. Avaliar o melhor momento para a realização da manobra sensibilizadora para a investigação da embolia paradoxal pelo Doppler transcraniano contrastado com o uso de solução salina agitada com sangue.
3. Identificar, nos exames de Doppler transcraniano positivos para embolia paradoxal e em pacientes com doença cerebrovascular, características que permitam identificar os pacientes portadores de forame oval patente confirmados pelo ecocardiograma transesofágico contrastado.
4. Identificar, pelo exame de Doppler transcraniano contrastado, um marcador específico para a presença de forame oval patente confirmada pelo ecocardiograma transesofágico contrastado.

3. METODOLOGIA

3.1 Seleção da amostra

Para a realização do estudo, foi considerada a população de pacientes com indicação de investigação de EP ou FOP. A amostra foi composta de pacientes em acompanhamento no Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná com indicação de investigação de FOP ou EP entre 01/10/2007 e 31/08/2008.

Critérios de Inclusão:

- pacientes acima de 14 anos no momento da avaliação;
- independência funcional menor que 3 conforme Escala de Rankin modificada;
- intervalo máximo de 12 meses após o último AVEi;
- ausência de investigação prévia de embolia paradoxal por ETEc ou DTCC.

Critérios de Exclusão:

- doença carotídea grave (estenose acima de 70%);
- estenose intracraniana identificada por estudo ultra-sonográfico;
- prótese valvar metálica;
- anormalidade do ritmo cardíaco ou estrutural cardíaca conforme investigação eletrocardiográfica e ecocardiográfica (exemplos: fração de ejeção reduzida, acinesia de pelo menos uma parede)

- presença de microembolia espontânea na avaliação intracraniana inicial.

No momento do exame de DTCC, foram considerados ainda como critérios de exclusão:

- ausência de pelo menos uma janela temporal;
- dificuldade de acesso venoso periférico em membro superior direito;
- MV inadequada.

No período de estudo foram identificados 67 pacientes, dos quais 13 (19%) foram excluídos pelos seguintes motivos: cinco (7%) por comprometimento da função ou do ritmo cardíaco, três (4%) por dependência funcional com Escala de Rankin modificada acima de 3, dois (3%) pela presença de microembolia espontânea, dois (3%) por doença carotídea grave e um (1,5%) por estenose intracraniana. Dos demais 54 pacientes selecionados, 12 (22%) foram excluídos no momento do exame de DTCC: três (5,5%) pela ausência de janela temporal, quatro (7,5%) por dificuldade de acesso venosos periférico e cinco (9%) por MV inadequada. Os demais 42 pacientes com idade média de $41,6 \pm 11,9$ anos foram incluídos no estudo, 22 (52%) do gênero feminino e 20 (48%) do gênero masculino.

Em relação a indicação de investigação de EP, trinta e sete (88%) pacientes foram submetidos a investigação por DVE, dos quais trinta e dois (85%) por AVEi e cinco (15%) por AIT. Os demais cinco (11%) pacientes foram investigados devido a presença de McA. Entre os pacientes com AVEi, cinco (15%) apresentavam história de migrânea (três eram McA). Nenhum paciente com história de AIT apresentava migrânea e nenhum paciente com história de McA apresentava história de AVEi ou AIT.

Foram coletados os seguintes dados dos pacientes incluídos no estudo conforme demonstrado no Apêndice 1, página 51. Em relação aos fatores de risco cardiovasculares entre os 42 pacientes estudados, 21 (50%) apresentavam HAS, nove (21,5%) apresentavam hipercolesterolemia e quinze (35%) pacientes eram tabagistas. Nenhum paciente apresentava história prévia de diabetes mellitus. Outros fatores associados foram os seguintes: dois (4%) pacientes apresentavam história de doença aterosclerótica coronariana prévia, porém sem comprometimento da função cardíaca, um (2%) apresentava doença renal crônica não-dialítica e doença talassêmica, um (2%) apresentava artrite reumatóide, um (2%) apresentava depressão, um (2%) apresentava síndrome dolorosa complexa regional tipo I, um (2%) apresentava história de febre reumática sem comprometimento cardíaco, um (2%) apresentava hipertireodismo, um (2%) era alcoolista, uma (2%) estava no puerpério precoce e uma (2%) fazia uso de anticoncepcional hormonal oral.

Entre os 37 pacientes com DVE, 25 (67,5%) apresentavam AVEic e 21 (57%) apresentavam sintomatologia com manifestação clínica do córtex cerebral. Ainda, 25 (67%) pacientes apresentavam sintomas com topografia de território da artéria cerebral média, 5 (13,5%) em território de artéria cerebral posterior, 4 (11%) em tronco encefálico e 3 (8%) em artéria cerebelar postero-inferior. Em relação a lateralidade, 20 (54%) foram a direita, 11 (30%) a esquerda e seis (16%) bilateralmente. Em relação ao estudo de imagem nos pacientes com AVEi (n = 32), 19 (59%) apresentavam pelo menos uma lesão isquêmica e 11 (34%) apresentavam duas ou mais lesões isquêmicas, sendo que 2 (7%) pacientes não apresentavam lesão pela tomografia axial computadorizada de crânio, porém apresentavam manifestação clínica

característica de AVEi, fatores de risco e sequela motora, portanto foram mantidos no estudo. Nenhum paciente caracterizado clinicamente como AIT apresentou lesão isquêmica pelo estudo de imagem.

3.2 Doppler transcraniano

Para a realização de exame de DTCC, o paciente foi posicionado em decúbito dorsal em sala com temperatura ambiente controlada (24 a 28 °C). O aparelho utilizado foi DWL - Doppler Box (Alemanha) com transdutor de 2 MHz, quatro canais e modo M, cada ACM foi insonada por meio de 2 canais em duas profundidades distintas: canal 1 entre 50 e 60 mm e canal 2 entre 60 e 65 mm de profundidade, sendo a distância mínima entre os dois canais de 8 mm (Figura 3), ambos transdutores foram fixados com capacete.

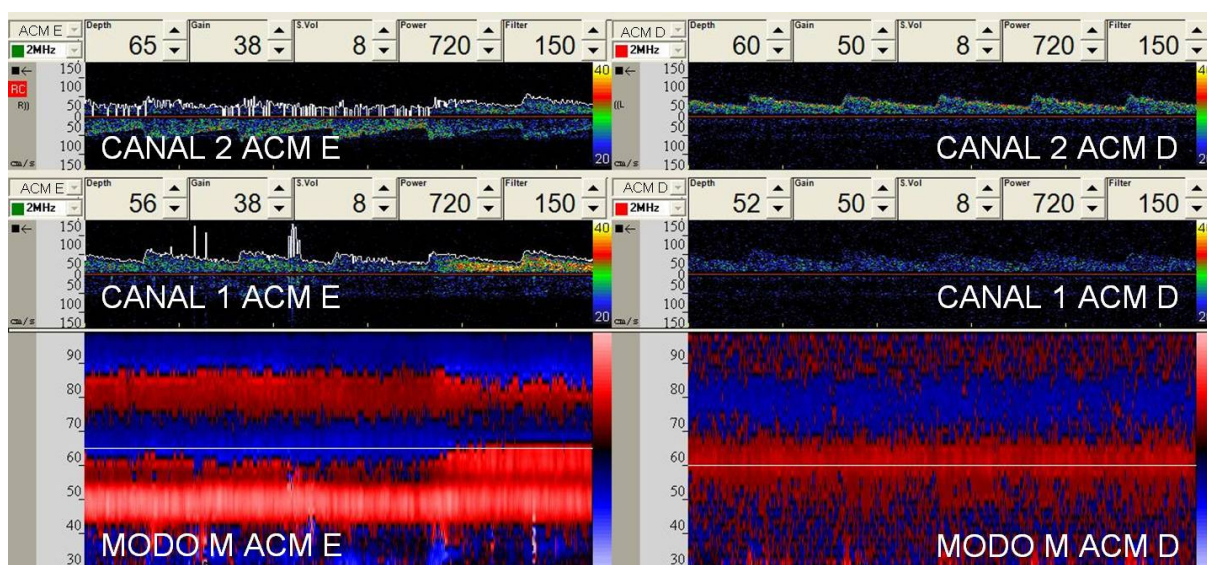


FIGURA 3 – MODELO DE INSONAÇÃO POR DOPPLER TRANSCRANIANO

Artéria cerebral média direita (ACM D); artéria cerebral média esquerda (ACM E)

Após a fixação do aparelho, foi puncionada veia periférica na região antecubital do membro superior direito com escalpe número 18 gauge e foi conectada torneira de 3 vias com 2 seringas de 10 ml (distância entre torneira e escalpe menor que 10 cm) conforme demonstrado na figura 4.

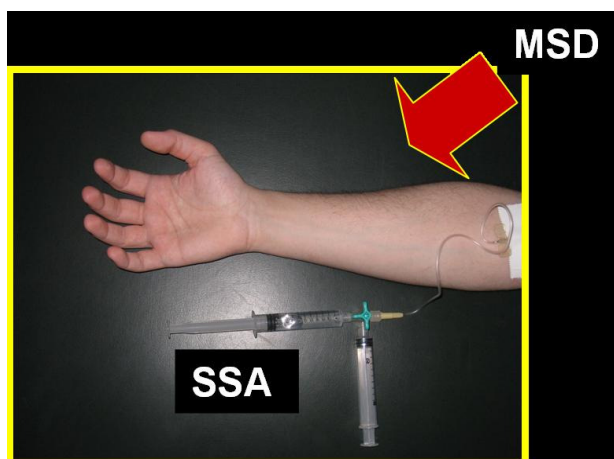


FIGURA 4 – PREPARO DA SOLUÇÃO CONTRASTANTE
Membro superior direito (MSD); solução salina agitada (SSA)

Para a realização dos testes foram utilizadas duas soluções: SSA composta por 9 ml de soro fisiológico 0,9% + 1 ml de ar e SSAs, composta por 8 ml de soro fisiológico + 1 ml de sangue do próprio paciente + 1 ml de ar. Para a homogeneização da solução, foram realizados dez movimentos entre as duas seringas para posterior injeção da solução em veia periférica.

Para a realização da avaliação pelo DTCC estavam presentes três examinadores, o primeiro era responsável pela punção venosa, preparação da solução contrastante e infusão desta; o segundo era responsável pelo controle dos tempos do exame e finalmente, o terceiro era o executor do exame de DTCC. Todos os três examinadores eram cegos para os achados do ETEC.

Foram realizados seis tipos de testes de forma randomizada (sorteio), com duas repetições (etapa 1 e etapa 2) para cada teste. Cada etapa tinha duração de 60 seg e foi respeitado intervalo de três minutos entre as mesmas. Para a análise de cada teste foi considerado o resultado médio entre as duas etapas. Três testes foram realizados com SSA e três com SSAs, sendo o primeiro em repouso, o segundo com MV-Pré, onde a infusão da solução contrastante foi realizada no 5º seg após o início da MV, a qual tinha duração de 10 seg; e o terceiro teste com MV-Pós, na qual a MV iniciava após o 5º seg da injeção da solução contrastante e tinha duração de 5 seg.

Antes do início dos testes, era realizado o treinamento da MV para os testes sensibilizados. A MV foi controlada por manômetro conectado a um bico e continuamente soprado pelo paciente durante a manobra (Figura 5). A MV foi considerada efetiva na redução de 25% da velocidade de fluxo nas ACMs e pressão de 40 mmHg no manômetro.

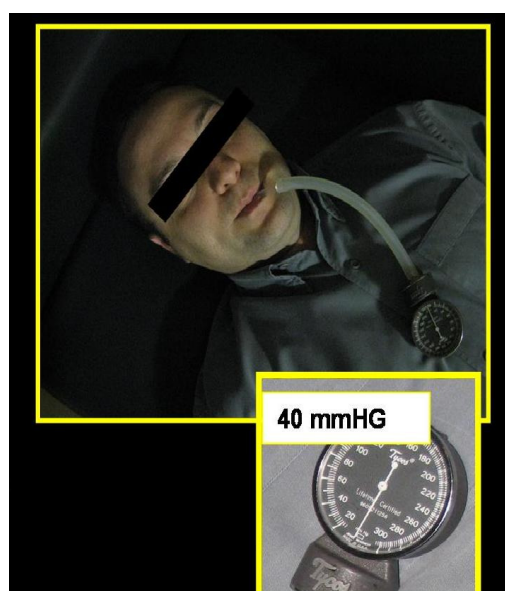


FIGURA 5 – CONTROLE DA MANOBRA SENSIBILIZADORA
(ESFIGMOMANÔMETRO)

O exame foi considerado positivo quando ocorreu a passagem de pelo menos um MES conforme critérios descritos anteriormente em ambos os canais insonados e no modo M de pelo menos uma ACM durante os 60 seg após a infusão da solução contrastante. Em relação aos parâmetros do aparelho, a janela foi reduzida para 8 mm, com fundo negro, sem artefatos presentes, onda ocupando 2/3 do tamanho da tela conforme critérios previamente publicados por diversos autores [Angeli e col., 2001; Droste e col., 1999a; Ringelstein e col., 1998; Spencer e col., 2004].

Para a quantificação do padrão cortina, inicialmente, foi aferido o tempo de duração do primeiro MES em todas as etapas positivas de todos os testes, tanto com o uso de SSA como com o uso de SSAs. Foi então obtida a mediana destes valores entre os três mais frequentes: 0,01748 seg, 0,024472 seg e 0,03496 seg.

Após a análise de 419 aferições, isto é em todos os testes positivos, foi identificado que o tempo de duração de um MES teve uma mediana de 0,03460, e este foi utilizado para quantificar o padrão cortina em todos os testes (Apêndice 2, página 53).

Após a identificação da mediana, foi realizada uma relação entre o tempo de duração do padrão cortina da etapa estudada pela mediana considerada, sendo considerado o início da cortina a impossibilidade visual em diferenciar entre dois MES em pelo menos um dos canais e no modo M da artéria avaliada. Exemplo pode ser observado na figura 6, onde o tempo de duração do padrão cortina foi de 1,19 seg. Ao ser considerada a mediana obtida (0,03496 seg), a quantificação de MES nesta etapa é obtida por regra de três simples, onde multiplica-se o tempo de duração (1,19 seg) por 1 MES e o

resultado é dividido pela mediana (0,03496), resultando em 29 MES como contagem final.

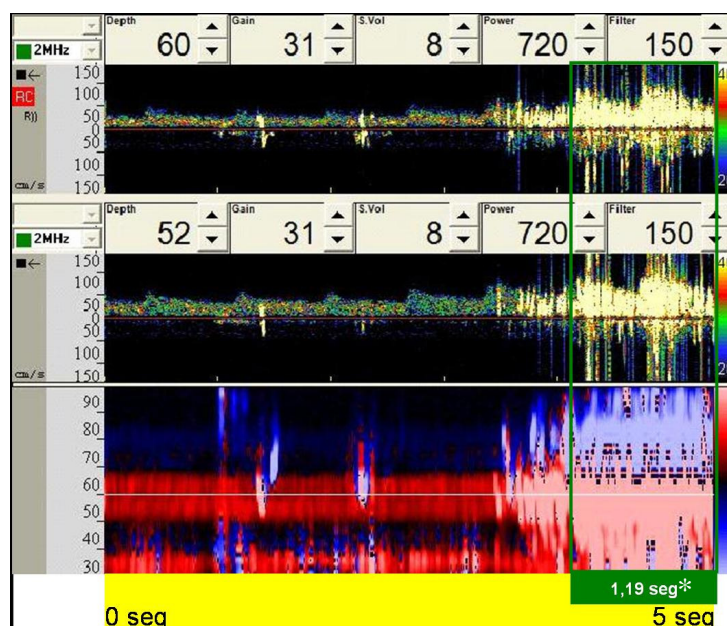


FIGURA 6 – METODOLOGIA PARA QUANTIFICAÇÃO DA PASSAGEM EM PADRÃO

CORTINA

Tempo de duração do padrão cortina*

Para a comparação entre as duas soluções contrastantes (SSA vs. SSAs), foram analisadas as seguintes variáveis em cada ACM (Análise ACM): presença de EP, número de MES, classificação da EP, considerando EP pequena (≤ 10 MES) e EP grande (> 10 MES); tempo de início da passagem do MES inicial (em segundos) após a infusão da solução contrastante e o intervalo de duração de MES (em segundos), considerando o intervalo entre o primeiro e o último MES. Na presença de um MES foi considerado o tempo de um segundo (seg), (Apêndice 3, página 63).

Nesta primeira fase, os resultados foram também analisados para cada paciente (Análise Paciente), sendo considerada a somatória do número de MES obtidos em ambas ACMs em cada teste. Foram analisadas as seguintes

variáveis: presença de EP, número de MES, classificação da EP, considerando EP pequena (≤ 20 MES) e EP grande (> 20 MES); tempo de início da passagem do MES inicial (em segundos) após a infusão da solução contrastante e o intervalo de duração de MES (em segundos), considerando o intervalo entre o primeiro e o último MES. Na presença de um MES foi considerado o tempo de um segundo (seg).

Para a avaliação entre os dois momentos para a MV (MV-Pré vs. MV-Pós) foram analisadas as mesmas variáveis descritas acima. Porém, foram consideradas somente a análise de cada ACM independente e foram estudados somente os testes realizados com SSAs, devido já existir consenso quanto ao momento da MV com o uso da SSA [Jauss e Zanette, 2000], (Apêndice 3).

Para a avaliação de marcadores de FOP pelo DTCC, foram selecionados somente os pacientes incluídos no estudo por AVEic ou AIT, submetidos a ETEc e com a presença de pelo menos um teste positivo pelo DTCC. Foram analisadas a média das duas etapas com o uso de SSAs no teste em repouso e no teste com MV-Pós, se este último era negativo, era analisado o teste com MV-Pré. As variáveis analisadas foram semelhantes às descritas anteriormente considerando cada ACM independente. Os pacientes foram divididos conforme o resultado do ETEc em FOP positivo quando havia a presença de FOP pelo ETEc e FOP negativo quando não era observada a presença de FOP pelo ETEc, (Apêndice 3). Nesta fase do estudo, o principal objetivo foi identificar um resultado com alta especificidade entre os exames de DTCC positivos, reduzindo o número de exames falso-negativos.

Não houve complicações ou eventos adversos relacionados ao estudo de DTCC em nenhum dos casos estudados.

3.3 Ecocardiograma transesofágico

O exame de ETEc foi realizado em 37 (88%) pacientes. Entre os demais cinco (12%) pacientes, três (7%) recusaram a realização do exame e outros dois (4%) pacientes com DVE não toleraram o procedimento.

O ETEc foi realizado previamente ao DTCC por um único cardiologista com experiência no método. Todos os exames foram realizados com aparelho Hewlett Packard Sonos 5500 com transdutor multiplanar de banda larga de 5 MHz. Os pacientes foram examinados após jejum prolongado e receberam somente anestesia tópica em região faríngea com lidocaína em aerosol. Para o diagnóstico de FOP, a solução contrastante utilizada foi a SSA agitada entre duas seringas por meio de torneira de três vias e infundidas em bolus em veia antecubital de membro superior direito de grosso calibre durante o repouso e após realização de MV durante 5 seg. Os pacientes eram previamente treinados para a realização da MV e sua efetividade foi verificada observando-se a movimentação do septo interatrial em direção ao AE. FOP foi considerado presente quando havia passagem de pelo menos uma MB do AD para o AE nos primeiros três ciclos cardíacos após a infusão da SSA.

Entre os 37 pacientes submetidos a investigação de FOP pelo ETEc, 21 (56,7%) apresentaram a presença de FOP, dos quais três foram por AIT, dois por McA e os demais 16 por AVEi. O restante dos pacientes, 16 (43,3%), tiveram exame negativo, dos quais um foi avaliado por história de McA, dois devido AIT e os demais 13 por AVEi.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Para a análise estatística de todas as etapas foi utilizado o software SPSS 12.0 software (SPSS Inc.). Para a análise das variáveis não-paramétricas nominais qualitativas (presença de EP, presença de FOP, presença de AVEic, presença de AIT, sintomas corticais, AVEi de ACM, presença de McA, presença de HAS, presença de hipercolesterolemia, tabagismo) foi utilizado o teste de qui-quadrado ou exato de Fisher. Para as variáveis ordinais (classificação da EP) e para as variáveis qualitativas (idade, número de MES, tempo de início da passagem do MES inicial, intervalo de duração de MES) de distribuição anormal foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Na presença de distribuição normal, para as variáveis qualitativas (número de MES, tempo de início da passagem do MES inicial, intervalo de duração de MES) foi utilizado o teste T de Student entre duas amostras independentes. A significância estatística foi definida como $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1 Comparação entre as duas soluções contrastantes

Foram realizados 504 testes nos 42 pacientes, sendo 252 com SSA e 252 com SSAs. Ao ser considerada a Análise ACM, foi observada a passagem de pelo menos um MES em 109 (43,2%) testes com SSA e em 136 (54%) testes com SSAs, esta diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,016$).

Nos 109 testes com SSA, o número de MES apresentou uma mediana de 9,5 (0,5-264) com média de $39,8 \pm 57,4$, sem diferença estatística ($p = 0,28$) quando comparado aos 136 testes com SSAs, onde a mediana foi 7,25 (0,5-500) com média de $68,4 \pm 110,7$ MES.

Ao serem analisadas a classificação da EP, nos testes com SSA, EP pequena (≤ 10 MES) foi observada em 54 (49,5%) dos testes positivos, enquanto EP grande (> 10 MES) foi observada em 55 (50,5%) dos testes positivos. Com o uso de SSAs, tanto a presença de EP pequena como de EP grande foi observada em 68 (50%) dos testes positivos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as duas soluções ($p = 0,51$).

Em relação ao tempo de início da EP, os testes com SSA apresentaram uma mediana de 9 seg (4-31) com média de $11,2 \pm 6,26$ seg. Nos testes com SSAs, a mediana foi de 9 (2-50) com média de $12,14 \pm 7,99$ seg. Não houve diferença estatística entre as duas soluções ($p = 0,39$).

Em relação ao intervalo de duração da EP, houve uma diferença estatística entre as duas soluções ($p = 0,021$), nos testes positivos com SSA, houve uma mediana de 11 (1-51) com tempo médio de $15,9 \pm 14,9$ seg e nos testes com SSAs, mediana de 18 (1-55), com o tempo médio de $21,6 \pm 17,9$

seg. Os resultados entre as duas soluções contrastantes são apresentados na tabela 3.

TABELA 3 –COMPARAÇÃO ENTRE AS DUAS SOLUÇÕES CONTRASTANTES PARA CADA
ACM INDEPENDENTE

Análise	SSAs	SSA	P
	n (%)	n (%)	
Número de ACMs	252 (100)	252 (100)	-
MES	136 (54)	109 (43,2)	0,016*
Número de MES [#]	7,25	9,5	0,28**
Classificação			0,51**
EP pequena	68 (50)	54 (49,5)	
EP grande	68 (50)	55 (50,5)	
Tempo de início (seg) [#]	9	9	0,39**
Intervalo de duração (seg) [#]	18	11	0,021**

NOTA: ACM = artéria cerebral média; SSA = solução salina agitada; SSAs = solução salina agitada com sangue;

MES = passagem de MES pela artéria; EP = embolia paradoxal; pequena = ≤10 MES; grande = >10 MES;

[#] mediana; * teste de qui-quadrado; ** teste de Mann-Whitney; seg = segundos

Ao ser analisada a soma das ACMs em cada paciente (Análise Paciente), o uso de SSA identificou a presença de EP em 62 (49,2%) pacientes e a SSAs identificou a presença de EP em 77 (61,1%) pacientes, sendo estes achados limítrofes entre as soluções, $p = 0,057$.

Ao serem comparados todos os testes positivos, houve um número semelhante de MES com o uso das duas soluções contrastante ($p = 0,40$), com mediana de 7,5 (0,5-507,3) MES com a SSA, média de $69,9 \pm 110,5$ MES; e com a SSAs, a mediana foi de 9 (0,5-919,4) MES, com média de $120,7 \pm 204,9$. O tempo de início da passagem também foi semelhante em ambos os grupos,

SSA com mediana de 9 (4-43) seg, média de $11,3 \pm 6,2$ seg; e SSAs com mediana de 9 (1-37) seg, média de $11,9 \pm 7,4$ seg, $p = 0,66$. Este mesmo achado foi obtido no intervalo de duração da passagem, SSA com mediana de 11,5 (1-51) seg, média de $16,6 \pm 15,8$ seg; e SSAs com mediana de 18 (1-54) seg, média de $22,4 \pm 18,4$ seg, $p = 0,07$.

Em relação a classificação da EP, o uso de SSA demonstrou que 64 (50,8%) dos testes foi negativo, 35 (27,8%) foi EP pequena e 27 (21,4%) foi EP grande. Não houve diferença estatística ao ser comparada com a SSAs, onde 49 (38,9%) dos testes foi negativo, 43 (34,1%) foi EP pequena e 34 (27%) foi EP grande, $p = 0,07$. Estes achados são demonstrados na tabela 4.

TABELA 4 –COMPARAÇÃO ENTRE AS DUAS SOLUÇÕES CONTRASTANTES PARA CADA PACIENTE

Análise	SSAs	SSA	P
	N (%)	n (%)	
Número de Testes	126 (100)	126 (100)	-
MES	77 (61,1)	62 (49,2)	0,057*
Número de MES [#]	9	7,5	0,40**
Classificação			0,51**
EP pequena	43 (34,1%)	35 (27,8%)	
EP grande	34 (27%)	27 (21,4%)	
Tempo de início (seg) [#]	9	9	0,66**
Intervalo de duração (seg) [#]	18	11,5	0,07**

NOTA: SSA = solução salina agitada; SSAs = solução salina agitada com sangue;

MES = passagem de MES pela artéria; EP = embolia paradoxal; pequena = ≤ 20 MES; grande = > 20 MES;

[#] mediana; * teste de qui-quadrado; ** teste de Mann-Whitney; seg = segundos

4.2 Avaliação entre dois momentos para a MV com o uso de SSAs

Esta análise foi realizada apenas com os testes com SSAs. Para os 42 pacientes estudados, um total de 84 ACMs foram analisadas com os testes MV-Pré e MV-Pós. Entre todos os pacientes analisados, 28 (33,3%) apresentaram pelo menos um MES no teste MV-Pré e 27 (32,1%) no teste MV-Pós, $p = 0,893$.

Testes positivos foram observados em 47 (56%) dos testes MV-Pré e em 50 (59,5%) dos testes com MV-Pós ($p = 0,639$). Apenas dois testes foram positivos com a MV-Pré e negativos com a MV-Pós, enquanto cinco testes foram positivos com a MV-Pós e negativos com a MV-Pré.

Ao ser analisada a classificação da EP, nos testes com MV-Pré, EP pequena foi observada em 21 (44,5%) testes e EP grande nos demais 26 (55,5%) dos testes. Nos testes com MV-Pós, 24 (48%) foram EP pequena e 26 (52%) EP grande, não houve diferença estatística entre os dois momentos da MV ($p = 0,51$).

O número mediano de MES nos testes com MV-Pré foi 35 (1-500) com média de $85,4 \pm 113,3$ MES. Nos testes com MV-Pós, o número mediano de MES foi 9 (1-388) com média de $68,2 \pm 100,2$ MES, $p = 0,46$.

O tempo mediano de início para a passagem do primeiro MES foi 7 (2-50) com média de $10 \pm 8,8$ seg nos testes com MV-Pré e 13 (4-24) com média de $12,6 \pm 5,2$ seg com MV-Pós foi de, $p = 0,08$.

Em relação ao intervalo de duração da EP, os testes com MV-Pré demonstraram uma duração mediana de 19 (1-55) com média de $21,2 \pm 17,9$ seg, enquanto os testes com MV-Pós demonstraram uma duração mediana de 15,5 (1-54) com média de $20,6 \pm 17,9$ seg, $p = 0,78$.

Os resultados entre os dois momentos da MV são apresentados na tabela 5.

TABELA 5 –COMPARAÇÃO ENTRE OS DOIS MOMENTOS DA MV

Análise	MV-Pré	MV-Pós	p
	n (%)	n (%)	
Número de ACMs	84 (100)	84 (100)	-
MES	47 (56)	50 (59,5)	0,639*
Número de MES [#]	35	9	0,46**
Classificação			0,51**
EP pequena	21 (44,5)	24 (48)	
EP grande	26 (55,5)	26(52)	
Tempo de início (seg)	10 ± 8,8	12,6 ± 5,2	0,08***
Intervalo de duração (seg) [#]	19	15,5	0,78**

NOTA: MV-Pré = manobra de Valsalva prévio a injeção da solução contrastante; MV-Pós = manobra de Valsalva após a injeção da solução contrastante; MES = passagem de MES pela artéria; EP = embolia paradoxal; pequena = ≤10 MES; grande = >10 MES; [#] mediana; * teste de qui-quadrado; ** teste de Mann-Whitney; *** teste T de student para variáveis independentes

4.3 Avaliação de marcadores para identificar FOP pelo DTCc

Nesta etapa foram analisados os 26 pacientes com AVEi ou AIT com a presença de EP pelo DTCc e submetidos a ETEc para a confirmação de FOP (Anexo 1).

Ao serem analisados os resultados do ETEc, 16 pacientes apresentavam FOP (grupo FOP positivo), com idade média de 41,5 ± 8,93 anos, sendo oito mulheres. Dez pacientes não apresentavam FOP pelo ETEc prévio (grupo FOP negativo), com idade média de 39,9 ± 12,07 anos, sendo quatro mulheres. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para os dados demográficos (Tabela 6).

TABELA 6 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES ENTRE PACIENTES COM E SEM FOP PELO ETEc

	FOP positivo	FOP negativo	p
	n (%)	n (%)	
Número de pacientes	16 (100)	10 (100)	-
Número de testes	32 (100)	20 (100)	-
Idade	41,5±8,93	39,9±12,07	0,65*
AVEic	12 (75)	6 (60)	0,35**
AIT	3 (18,75)	1 (10)	0,5**
Sintomas corticais	8 (50)	6 (60)	0,46**
AVCi de ACM	12 (75)	7 (70)	0,56**
McA	2 (12,5)	0 (0)	0,37**
HAS	7 (43,75)	7 (70)	0,42**
Hipercolesterolemia	4 (25)	1 (10)	0,34**
Tabagismo	6 (37,5)	5 (50)	0,41**

NOTA: FOP = forame oval patente; ETEc = ecocardiograma transesofágico contrastado; AVEi = acidente vascular encefálico isquêmico; AVEic = acidente vascular encefálico isquêmico criptogênico; AIT = ataque isquêmico transitório;

ACM = artéria cerebral média; McA = migrânea com aura; HAS = hipertensão arterial;

* teste t de student para variáveis independentes; ** teste exato de Fisher

No grupo FOP positivo ($n = 16$) foram analisadas 32 ACMs para pesquisa de EP pelo DTCC, sendo que 23 apresentaram EP em repouso e 30 sensibilizados por MV. Entre as 20 ACMs do grupo FOP negativo ($n = 10$), 10 tiveram teste positivo em repouso e 15 sensibilizado por MV. Ao serem comparados todos os testes com EP positiva de ambos os grupos, o grupo FOP positivo apresentou um número maior de MES ($80,9 \pm 124,5$ *versus* $10,2 \pm 25,6$, $p < 0,001$), um tempo de início da passagem do primeiro MES mais precoce ($12,5 \pm 6,6$ *versus* $16,2 \pm 5,1$, $p = 0,02$), e um intervalo de duração da passagem de MES maior ($21,4 \pm 17,4$ *versus* $11,7 \pm 12,5$, $p = 0,013$) em comparação aos pacientes sem FOP pelo ETEc (Tabela 7).

No grupo FOP positivo, apenas nove (17%) ACMs tinham um único MES comparado a oito (32%) ACMs no grupo FOP negativo, $p = 0,23$. Cinco (9%) ACMs do grupo FOP positivo e cinco (20%) do grupo FOP negativo

tinham o primeiro MES com início acima de 20 seg, $p = 0,35$. Foram observados achados limítrofes em relação ao intervalo de duração de apenas um seg entre os grupos, em nove (17%) ACMs do grupo FOP positivo e em dez (40%) ACMs do grupo FOP negativo, $p = 0,05$.

Um marcador importante para identificar a presença de FOP pelo DTCC foi a combinação de dois marcadores analisados: início da passagem de MES abaixo de nove seg e passagem acima de nove MES, esta combinação foi denominada pelo autor como “regra dos nove”. No grupo FOP positivo, 13 (25%) ACMs (31% dos pacientes) tinham estes achados, uma diferença significativa ($p = 0,02$) quando comparados aos pacientes do grupo FOP negativo, nos quais, este achado não foi observado em nenhum paciente (Tabela 7). Este achado demonstrou a maior especificidade desejada, porém com sensibilidade moderada, ao serem analisados os 26 pacientes, este ponto de corte demonstrou 100% de especificidade, 31% de sensibilidade, um valor preditivo positivo de 100% e um valor preditivo negativo de 47,6% para a presença de FOP pelo DTCC.

TABELA 7– MARCADORES ENTRE FOP POSITIVO E FOP NEGATIVO EM PACIENTES COM DOENÇA VASCULAR ENCEFÁLICA E EP PELO DTCC

	FOP positivo n (%)	FOP negativo n (%)	p
Número de pacientes	16 (100)	10 (100)	-
Número de testes	32 (100)	20 (100)	-
Número de MES	80,9 ± 124,5	10,2 ± 25,6	0,001*
MES inicial	12,5 ± 6,6	16,2 ± 5,1	0,02**
ID (seg)	21,4 ± 17,4	11,7 ± 12,5	0,013**
Regra dos Nove	13 (25)	0 (0)	0,02***

NOTA: FOP = forame oval patente; DTCC = Doppler transcraniano contrastado;

ID = intervalo de duração; seg = segundos; Regra dos Nove = > 9 MES com início com < 9 seg;

* teste de Mann-Whitney; ** teste t de student para variáveis independentes; *** teste exato de Fisher

5. DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou que em pacientes selecionados com indicações clínicas para a investigação de EP ou de FOP, o uso de SSAs apresenta maior número de exames positivos e intervalo de duração maior quando comparado a SSA. Este achado foi limítrofe ao ser considerado cada paciente individualmente [Lange e col., 2010b]. Não foi demonstrada diferença no momento da manobra sensibilizadora quando utilizada a SSAs [Lange e col., 2010c]. Foi observado que o principal marcador para identificar a presença de FOP pelo DTCC é a utilização da regra dos nove, representada pela passagem maior que nove MES com o tempo de início de passagem abaixo de nove segundos após a injeção da solução contrastante [Lange e col., 2010d].

Em relação a comparação entre duas soluções contrastantes para a investigação de EP pelo DTCC, foi observada superioridade na identificação de MES em cada ACM com o uso de SSAs em comparação ao uso de SSA, porém, na análise de positividade para cada paciente, apesar de maior positividade com o uso de SSAs em comparação a SSA, houve apenas diferenças limítrofes ($p = 0,05$). Estes achados foram previamente demonstrados com o uso de outras substâncias (gelatina, oxipoligelatina e galactose) [Droste e col., 2002; Job e col., 1994; Karnik e col., 1992].

A quantificação dos MES e a sua duração foram maiores com o uso da SSAs comparada a SSA, semelhantes a estudo *in vitro* recentemente publicado que comparou estas duas soluções e observou maior número de MES com manutenção do tamanho das MB ao comparar a SSAs com a SSA visualizadas por hemocítômetro [Sastry e col., 2007]. A principal hipótese é que a SSAs permita a

fragmentação de hemáceas e com isto, ocorra um aumento da ecogenecidade da solução [Fan e col., 1999; Jeon e col., 2002].

De acordo com a literatura, outras substâncias (gelatina, oxipoligelatina e galactose) demonstraram sensibilidade e especificidade similares a SSA no diagnóstico de EP pelo DTCC [Droste e col., 2002; Job e col., 1994; Karnik e col., 1992]. Droste e col., ao utilizarem soluções a base de galactose, identificaram um número maior de MB com maior durabilidade das mesmas quando comparadas ao mesmo volume de SSA [Droste e col., 1999b; Droste e col., 2002]. Isto deve-se provavelmente pela maior estabilidade destas soluções comparadas a SSA [Droste e col., 1999a]. No presente estudo, foi possível confirmar que a adição de uma pequena quantidade de sangue também possibilita esta maior estabilidade, caracterizadas por maior intervalo de duração da passagem de MES nos vasos estudados quando utilizada a SSAs em comparação a SSA.

As vantagens da SSA comparada as outras soluções previamente estudadas são seu baixo custo e ampla disponibilidade em serviços com condições financeiras limitadas [Droste e col., 2002]. A mistura de pequena quantidade de sangue do próprio paciente não eleva os custos, é segura e permite a identificação de um número maior de MES, conforme apresentado neste trabalho e previamente demonstrado *in vitro* [Sastry e col., 2007]. A SSAs está disponível em todos os países e pode ser tão eficaz quanto soluções de galactose, porém até o momento, não existem estudos que comparem estas soluções.

O momento da MV é uma etapa importante da metodologia do exame de EP pelo DTCC. Ao serem comparados dois momentos da MV, foi observada similaridade entre todas as análises: a positividade, a graduação, o número de

MES, o início da passagem e o intervalo de duração da passagem com a realização da MV antes e após a injeção da solução contrastante. Estudos anteriores, ao utilizarem diferentes soluções contrastantes, também não conseguiram obter diferenças estatisticamente significativas e determinar o momento ideal da MV, conforme demonstrado na Tabela 2, sendo por consenso considerado que a MV fosse realizada 5 seg após a injeção da solução contrastante com pelo menos 5 seg de duração no uso destas soluções, entre as quais a SSA [Jauss e Zanette, 2000]. Não foi observada na literatura estudo analisando a diferença do momento da MV com o uso da SSAs.

A justificativa teórica para o critério atual seria o momento da inversão de gradiente de pressão entre o AD e AE, no qual a MV teria maior efetividade quando seu término ocorresse 5 seg após a injeção da solução contrastante, visto este ser o tempo médio necessário para a solução atingir as câmaras cardíacas [Droste e col., 1999a]. No estudo atual não foram evidenciadas diferenças entre os dois momentos da MV. Portanto, o consenso utilizado atualmente para a MV com o uso da SSA pode ser aceito quando é utilizado SSAs como solução contrastante, porém, se o resultado é negativo, o paciente deve ser submetido a um protocolo diferente em relação ao momento da MV, sendo uma opção, de igual validade, a MV-Pré.

Quanto ao estudo do FOP, a identificação de EP pelo DTCC em pacientes com ETEc negativo é observada entre 7 e 27% dos pacientes, sendo estes achados considerados como secundários a pequenas FAV pulmonares [Horner e col., 1997; Sastry e col., 2009]. Algumas características baseadas no exame de DTCC são propostas na literatura para diferenciar entre o FOP e as CDE extracardíacas, tais como, presença de números elevados de MES e um

intervalo de duração da passagem maior nos pacientes com FOP [Droste e col., 1999b; Horner e col., 1997]. Contudo, estudos anteriores não conseguiram identificar com acurácia, nos exames de DTCc com EP, a presença de marcadores que diferenciem entre pacientes com FOP pelo ETEc de pacientes sem FOP pelo ETEc [Jauss e Zanette, 2000]. Esta diferenciação é importante na prática clínica para que seja determinada a complementação diagnóstica após a triagem com o DTCc. Na presença de marcadores que sugiram FOP, o paciente deverá ser submetido a ETEc, um exame invasivo e desconfortável, enquanto na ausência destes marcadores, a complementação diagnóstica poderá ser direcionada inicialmente para fontes extracardíacas, como a FAV pulmonar. Na última etapa deste estudo, foi demonstrado que pacientes com AVEi ou AIT e com FOP pelo ETEc apresentam características distintas quando comparados a pacientes sem FOP pelo ETEc, com maior número de MES, menor início de passagem do primeiro MES e maior intervalo de duração da passagem dos MES. Corroborando com achados previamente descritos e que podem representar diferenças entre as CDE cardíacas e extracardíacas [Horner e col., 1997].

Em relação a estas características, observou-se que ao serem utilizados como ponto de corte o número de 9 MES e passagem do primeiro MES em menos de 9 seg para ser considerado positivo, 25% dos estudos de DTCc no grupo com FOP permaneceram positivos, enquanto todos os estudos do grupo sem FOP foram negativos. Estudos anteriores analisaram isoladamente o número de MES para tentar diferenciar entre ambos os grupos, considerando valores de corte entre 5 e 15 MES, porém não obtiveram achados significativos [Horner e col., 1997; Karnik e col., 1992; Sastry e col., 2009; Spencer e col., 2004].

A presença de números elevados de MES em pacientes com EP pelo DTCC e sem FOP pelo ETEc foi previamente descrita (235 MES com α -dextra galactose e 56 MES com SSA) [Droste e col., 2002]. Estes achados também foram observados no presente estudo e não podem ser considerados como marcadores seguros isoladamente. Porém, ao considerarmos o ponto de corte (acima de 9 MES e início com menos de 9 seg), 31% dos pacientes com FOP permanecem com exame positivo pelo DTCC, demonstrando uma especificidade de 100%. Portanto, neste estudo, tal achado pode ser considerado como marcador seguro para a identificação de FOP pelo DTCC.

É importante ressaltar que a regra dos nove não foi observada em 69% dos pacientes com FOP pelo ETEc. Este achado pode ser considerado devido a presença de CDE pequenas que poderiam ter menor relação com a recorrência do AVEi ao serem comparados a EP maiores, embora esse dado seja conflitante na literatura [Anzola e col., 2003; Serena e col., 1998; Serena e col., 2008].

Algumas limitações referentes ao estudo apresentado devem ser consideradas. O estudo foi realizado com uma amostra selecionada e pequena, e portanto, a replicação da metodologia com um número maior de pacientes poderá confirmar os resultados aqui obtidos. O número de MES demonstrou substancial variabilidade com o uso de ambas as soluções contrastantes, provavelmente isto ocorreu devido a seleção consecutiva de pacientes e a análise de CDE pequenas e grandes, novos estudos que estratifiquem estes grupos podem corroborar ainda mais com os achados encontrados. Na investigação do FOP pelo ETEc não foram analisados o tamanho e a morfologia da CDE encontrada, achado que poderia gerar maiores informações referentes a investigação pelo DTCC, porém ainda existem discordâncias entre

a relação do tamanho do FOP e o número de MES pelo DTCC [Sastry e col., 2009; Telman e col., 2008]. Para melhorar a correlação entre os estudos de DTCC e de ETEc, estes exames poderiam ser realizados simultaneamente, mas isto poderia limitar a insonação bilateral da ACM e a MV, reduzindo o número de MES observado [Sastry e col., 2009].

Os resultados apresentados neste estudo contribuem com a pesquisa da EP e do DTCC e reforçam a importância da atualização frequente de critérios diagnósticos para métodos complementares com rápida evolução tecnológica. O último consenso internacional para a investigação de EP pelo DTCC foi publicado no ano de 2000 [Jauss e Zanette, 2000]. Desde então, a introdução do modo M, o aumento de número de canais e inclusive a utilização da ultrasonografia permitiram modificações significativas da tecnologia relacionada a investigação de FOP e EP pelo DTCC [Bliersch e col., 2002; Spencer e col., 2004; Uzuner e col., 2004]. Novas linhas de pesquisa e estudos com maiores amostras permitirão esclarecimentos dos resultados aqui apresentados. É necessário que uma nova padronização do estudo de EP pelo DTCC seja realizada devido os resultados apresentados em estudos recentes e nesta dissertação.

6. CONCLUSÕES

1. A solução salina agitada com sangue apresenta uma tendência significativa na positividade diagnóstica de embolia paradoxal pelo Doppler transcraniano contrastado quando comparada a solução salina agitada.
2. Não há diferença na positividade, no grau de MES, no tempo de início da passagem e no intervalo de duração da embolia paradoxal quando são comparados dois momentos distintos para a realização da manobra de Valsalva com o uso de solução salina agitada com sangue pelo Doppler transcraniano contrastado.
3. Pacientes com forame oval patente identificados pelo ecocardiograma transesofágico contrastado apresentam maior número de MES, tempo de início inferior e maior intervalo de duração da passagem de embolia paradoxal pelo Doppler transcraniano contrastado quando comparados a pacientes sem forame oval patente.
4. A regra dos nove (> 9 MES e início < 9 seg) pode ser considerada como marcador específico para a identificação de pacientes com forame oval patente pelo Doppler transcraniano contrastado.

REFERÊNCIAS

AGUIRREGOMOZCORTA M, USTRELL X, RAMIÓ-TORRENTÀ LL, SERENA J. Diagnosis of isolated pulmonary arterio-venous fistula using contrast transcranial Doppler. *Neurologia* 2006; 21: 40-43.

ALMEKHLAFI MA, WILTON SB, RABI DM, GHALI WA, LORENZETTI DL, HILL MD. Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale. A meta-analysis. *Neurology* 2009; 73: 89-97.

ANGELI S, DEL SETTE M, BEELKE M, ANZOLA GP, ZANETTE E. Transcranial Doppler in the diagnosis of cardiac patent foramen ovale. *Neurol Sci* 2001; 22: 353-356.

ANZOLA GP, MAGONI M, GUINDANI M, ROZZINI L, DALLA VOLTA G. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology* 1999; 52: 1622-1625.

ANZOLA GP, ZAVARIZE P, MORANDI E, ROZZINI L, PARRINELLO G. Transcranial Doppler and risk of recurrence in patients with stroke and patent foramen ovale. *Eur J Neurol* 2003; 10: 129-135.

ANZOLA GP. Patent foramen ovale and migraine. *Cleve Clin J Med* 2007; 74 (Suppl 1): S14-17.

ATTARAN RR, ATA I, KUDITHIPUDI V, FOSTER L, SORRELL VL. Protocol for optimal detection and exclusion of a patent foramen ovale using transthoracic echocardiography with agitated saline microbubbles. *Echocardiography* 2006; 23: 616-622.

BABIKIAN VL, ROSALES R, POCHAY V. Composition of particles associated to embolic signals on transcranial Doppler ultrasonography. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 86-90.

BLERSCH WK, DRAGANSKI BM, HOLMER SR *et al.* Transcranial duplex sonography in the detection of patent foramen ovale. *Radiology* 2002; 225: 693-699.

BOGOUSSLAVSKY J, GARAZI S, JEANRENAUD X, AEBISCHER N, VAN MELLE G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. Lausanne Stroke with Paradoxal Embolism Study Group. *Neurology* 1996; 46: 1301-1305.

BRILLMAN J. Detection of microemboli from the heart. In: BABIKIAN VL, WECHSLER LR (Ed). *Transcranial Doppler ultrasonography*. Boston, MA: Butterworth-Heinemann, 1999. p. 175-178.

CABANES L, MAS JL, COHEN A *et al*. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 1993; 24: 1865-1873.

CABANES L, COSTE J, DERUMEAUX G *et al*. Interobserver and intraobserver variability in detection of patent foramen ovale and atrial septal aneurysm with transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 441-446.

CHENG TO. Migraine, patent foramen ovale and cardiovascular risks. *Int J Cardiol* 2008; 124: 273-274.

CRAMER SC, RORDORF G, MAKI JH *et al*. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: result of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke* 2004; 35: 46-50.

DE CASTRO S, CARTONI D, FIORELLI M *et al*. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000; 31: 2407-2413.

DEL SETTE M, DINIA L, RIZZI D, SUGO A, ALBANO B, GANDOLFO C. Diagnosis of right-to-left shunt with transcranial Doppler and vertebral basilar recording. *Stroke* 2007; 38: 2254-2256.

DESAI AJ, FULLER CJ, JESURUM JT, REISMAN M. Patent foramen ovale and cerebrovascular diseases. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3: 446-455.

DI TULLIO M, SACCO RL, VENKETASUBRAMANIAN N, SHERMAN D, MOHR JP, HOMMA S. Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen oval in stroke patients. *Stroke* 1993; 24: 1020-1024.

DI TULLIO M, SACCO RL, SCIACCA RR, JIN Z, HOMMA S. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 797-802.

DOMITRZ I, MIESZKOWSKI J, KAMÍNSKA A. Relationship between migraine and patent foramen ovale: a study of 121 patients with migraine. *Headache* 2007; 47: 1311-1318.

DRIGHIL A, EL MOSALAMI H, ELBADAOUI N, CHRAIBI S, BENNIS A. Patent foramen ovale: a new disease? *Int J Cardiol* 2007; 122: 1-9.

DROSTE DW, KRIETE JU, STYPMANN J *et al.* Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: comparison of different procedures and different contrast agents. *Stroke* 1999b; 30: 1827-1832.

DROSTE DW, LAKEMEIER S, WICHTER T *et al.* Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke* 2002; 33: 2211-2216.

DROSTE DW, REISENER M, KEMÉNY V *et al.* Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: reproducibility, comparison of 2 agents, and distribution of microemboli. *Stroke* 1999a; 30: 1014-1018.

DROSTE DW, SILLING K, STYPMANN J *et al.* Contrast transcranial doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: time window and threshold in microbubble numbers. *Stroke* 2000; 31: 1640-1645.

FAN S, NAGAI T, LUO H *et al.* Superiority of the combination of blood and agitated saline for routine contrast enhancement. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 94-98.

FISHER DC, FISHER EA, BUDD JH, ROSEN SE, GOLDMAN ME. The incidence of patent foramen ovale in 1000 consecutive patients. A contrast transesophageal echocardiography study. *Chest* 1995; 107: 1504-1509.

FORSBERG F, BASUDE R, LIU JB *et al.* Effect of filling gases on the backscatter from contrast microbubbles: theory and in vivo measurements. *Ultrasound Med Biol* 1999; 25: 1203-1211.

FUNABASHI N, MAEDA F, NAKAMURA K *et al.* Channel-like appearance of a patent foramen ovale with left to right shunt demonstrated by 64-slice computed tomography. *Int J Cardiol* 2007; 119: 119-121.

GIARDINI A, DONTI A, FORMIGARI R *et al.* Comparision of results of percutaneous closure of patent foramen ovale for paradoxical embolism in patients with *versus* without thrombophilia. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1012-1016.

GIN KG, HUCKELL VF, POLLICK C. Femoral vein delivery of contrast medium enhances transthoracic echocardiographic detection of patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1994-2000.

GOEL SS, TUZCU EM, SHISHEHBOR MH *et al.* Morphology of patent foramen ovale in asymptomatic versus symptomatic (stroke or transient ischemic attack) patients. *Am J Cardiol* 2009; 103: 124-129.

GUPTA V, YESILBURSA D, HUANG WY *et al.* Patent foramen ovale in a large population of ischemic stroke patients: diagnosis, age distribution, gender and race. *Echocardiography* 2008; 25: 217-227.

HAMANN GF, SCHÄTZER-KLOTZ D, FRÖHLIG G *et al.* Femoral injection of echo contrast medium may increase the sensitivity of testing for a patent foramen ovale. *Neurology* 1998; 50: 1423-1428.

HOMMA S, SACCO RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 2005; 112: 1063-1072.

HORNER S, NI XS, WEIHS W *et al.* Simultaneous bilateral contrast transcranial doppler monitoring in patients with intracardiac and intrapulmonary shunts. *J Neurol Sci* 1997; 150: 49-57.

IGUCHI Y, KIMURA K, KOBAYASHI K, UENO Y, SHIBAZAKI K, INOUE T. Microembolic signals at 48 hours after stroke onset contribute to new ischaemia within a week. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 253-259.

JAUSS M, ZANETTE E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 490-496.

JEON DS, LUO H, IWAMI T *et al.* The usefulness of a 10% air-10% blood-80% saline mixture for contrast echocardiography: Doppler measurement of pulmonary artery systolic pressure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 124-129.

JOB FP, RINGELSTEIN EB, GRAFEN Y *et al.* Comparison of transcranial contrast Doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients. *Am J Cardiol* 1994; 74: 381-384.

KARNIK R, STÖLLBERGER C, VALENTIN A, WINKLER WB, SLANY J. Detection of patent foramen ovale by transcranial contrast Doppler ultrasound. *Am J Cardiol* 1992; 69: 560-562.

KERUT EK, LEE S, FOX E. Diagnosis of an anatomically and physiologically significant patent foramen ovale. *Echocardiography* 2006; 23: 810-815.

KERUT EK, TRUAX WD, BORRESON TE, VAN METER KW, GIVEN MB, GILES TD. Detection of right to left shunts in decompression sickness in divers. *Am J Cardiol* 1997; 79: 377-378.

KLOTZSCH C, JANSSEN G, BERLIT P. Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale. experience with 111 patients. *Neurology* 1994; 44: 1603-1606.

LANGE MC. Investigação de forame oval patente: correlação entre o Doppler Transcraniano e o ecocardiograma transesofágico. 83f. Dissertação (Mestrado em Medicina Interna) – Setor de Ciência da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2009.

LANGE MC, ZAMPRONI LN, BRAATZ V, FERNANDES AF, ZÉTOLA VF, NÓVAK EM. Ischemic stroke in a patient with Crohn's disease: a confirmed paradoxical embolism mechanism. *Arq Neuropsiquiatr* 2010a; 68: 651-652.

LANGE MC, ZÉTOLA VF, DE SOUSA AM, NÓVAK FM, PIOVESAN EJ, WERNECK LC. Intracranial embolism characteristics in PFO patients: a comparison between positive and negative PFO by transesophageal echocardiography: the rule of nine. *J Neurol Sci* 2010d; 293: 106-109.

LANGE MC, ZÉTOLA VF, DE SOUZA AM *et al.* Transcranial Doppler for patent foramen ovale screening: is there a good correlation with transesophageal echocardiography? *Arq Neuropsiquiatr* 2008; 66: 785-789.

LANGE MC, ZÉTOLA VF, PIOVESAN EJ, WERNECK LC. Saline versus saline with blood as a contrast agent for right-to-left shunt diagnosis by transcranial Doppler. Is there a significant difference? J Neuroimaging 2010b Oct 26. doi: 10.1111/j.1552-6569.2010.00521.x

LANGE MC, ZÉTOLA VF, PIOVESAN EJ, WERNECK LC. Valsalva maneuver procedures in the diagnosis of right-to-left shunt by contrast-enhanced transcranial Doppler using agitated saline solution with blood as a contrast agent. Arq Neuropsiquiatr 2010c; 68: 410-413.

LECHAT P, MAS JL, LASCAULT G *et al.* Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. N Engl J Med 1988; 318: 1148-1152.

MARKUS HS, BROWN MM. Differentiation between different pathological cerebral embolic materials using transcranial Doppler in an in vitro model. Stroke 1993; 24: 1-5.

MARKUS H. Microembolic signal detection in cerebrovascular disease. In: BABIKIAN VL, WECHSLER LR (Ed). Transcranial Doppler ultrasonography. Boston, MA: Butterworth-Heinemann, 1999. p. 167-174.

MARKUS HS, DROSTE D, KAPS M *et al.* Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection; the Clopidogrel and Aspirine for Recution of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. Circulation 2005; 111: 2233-2340.

MOEHRING MA, SPENCER MP. Power M-mode Doppler (PMD) for observing cerebral blood flow and tracking emboli. Ultrasound Med Biol 2002; 28: 49-57.

NATANZON A, GOLDMAN ME. Patent foramen ovale: anatomy versus pathophysiology – wich determines stroke risk? J Am Soc Echocardiogr 2003; 16: 71-76.

NEGRÃO EM, BRANDI IV, NUNES SV, BERALDO PS. Abnormalities of interatrial septum and ischemic stroke in young people. Arq Neuropsiquiatr 2005; 63: 1047-1053.

NEWELL DW, AASLID R. Transcranial Doppler. New York: Raven Press, 1992.

NUSSER T, HOHER M, MERKLE N *et al.* Cardiac magnetic resonance imaging and transesophageal echocardiography in patients with transcatheter closure of patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 322-329.

OZDEMIR AO, TAMAYO A, MUNOZ C, DIAS B, SPENCE JD. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale: clinical clues to paradoxical embolism. *J Neurol Sci* 2008; 275: 121-127.

PADAYACHEE TS, GOSLING RG, BISHOP CC, BURNAND K, BROWSE NL. Monitoring middle cerebral artery blood velocity during carotid endarterectomy. *Br J Surg* 1986; 73: 98-100.

PÉREZ ES. Aspectos radiológicos, clínicos, ultrasonográficos y bioquímicos en pacientes con ictus y forame oval permeable, y su relación con la recurrencia del ictus. 176f. Tese (Doutorado em Medicina e Cirurgia) – Departamento de Medicina, Universidad Autônoma de Barcelona, Barcelona, 2006.

PFLEGER S, KONSTANTIN HAASE K, STARK S *et al.* Haemodynamic quantification of different provocation manoeuvres by simultaneous measurement of right and left atrial pressure: implications for the echocardiographic detection of persistent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr* 2001; 2: 88-93.

POTT F, VAN LIESCHOUT JJ, IDE K, MADSEN P, SECHER NH. Middle cerebral artery blood velocity during a Valsalva maneuver in the standing position. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1545-1550.

RINGELSTEIN EB, DROSTE DW, BABIKIAN VL *et al.* Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke* 1998; 29: 725-729.

RUSSEL D, MADDEN KP, CLARK WM, SANDSET PM, ZIVIN JA. Detection of arterial emboli using Doppler ultrasound in rabbits. *Stroke* 1991; 22: 253-258.

SAQQUR M, DEAN N, SCHEBEL M *et al.* Improved detection of microbubble signals using power M-mode Doppler. *Stroke* 2004; 35: e14-17.

SASTRY S, DALY K, CHENGODU T, McCOLLUM C. Is transcranial Doppler for the detection of venous-to-arterial circulation shunts reproducible? *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 424-429.

SASTRY S, MACNAB A, DALY K, RAY S, McCOLLUM C. Transcranial Doppler detection of venous-to-arterial circulation shunts: criteria for patent foramen ovale. *J Clin Ultrasound* 2009; 37: 276-280.

SCHUCHLENZ HW, WEIHS W, BEITZKE A, STEIN JI, GAMILLSCHEG A, REHAK P. Transesophageal echocardiography for quantifying size of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebrovascular events. *Stroke* 2002; 33: 293-296.

SCHWARZE JJ, SANDER D, KUKLA C, WITTICH I, BABIKIAN VL, KLINGELHÖFER J. Methodological parameters influence the detection of right-to-left shunts by contrast transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 1999; 30: 1234-1239.

SCHWEDT TJ, DODICK DW. Patent foramen ovale and migraine--bringing closure to the subject. *Headache* 2006; 46: 663-671.

SCHWEDT TJ, DEMAERSCHALK BM, DODICK DW. Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review. *Cephalalgia* 2008; 28: 531-540.

SERENA J, SEGURA T, PÉREZ-AYUSO MJ, BASSAGANYAS J, MOLINS A, DÁVALOS A. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: a case-control study. *Stroke* 1998; 29: 1322-1328.

SERENA J, MARTI-FÀBREGAS J, SANTAMARINA E *et al.* Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: results from the prospective Spanish multicenter (CODICIA) study. *Stroke* 2008; 39: 3131-3136.

SOLIMAN OI, GELEIJNSE ML, MEIJBOOM FJ *et al.* The use of contrast echocardiography for the detection of cardiac shunts. *Eur J Echocardiogr* 2007; 8: S2-12.

SOUTEYRAND G, MOTREFF P, LUSSEN J *et al.* Comparison of transthoracic echocardiography using second harmonic imaging, transcranial Doppler and transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 147-154.

SPENCER MP, MOEHRING MA, JESURUM J, GRAY WA, OLSEN JV, REISMAN M. Power m-mode transcranial Doppler for diagnosis of patent foramen ovale and assessing transcatheter closure. *J Neuroimaging* 2004; 14: 342-349.

TEAGUE SM, SHARMA MK. Detection of paradoxical cerebral echo contrast embolization by transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 1991; 22: 740-745.

TELMAN G, YALONETSKY S, KOUPERBERG E, SPRECHER E, LORBER A, YARNITSKY D. Size of PFO and amount of microembolic signals in patients with ischaemic stroke or tia. *Eur J Neurol* 2008; 15: 969-972.

TOPCUOGLU MA, PALACIOS IF, BUONANNO FS. Contrast M-mode power Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: utility of submandibular internal carotid artery recording. *J Neuroimaging* 2003; 13: 315-323.

UENO Y, IGUCHI Y, INOUE T, SHIBAZAKI K, URABE T, KIMURA K. Paradoxical brain embolism may not be uncommon-prospective study in acute ischemic stroke. *J Neurol* 2007; 254: 763–766.

UZUNER N, HORNER S, PICHLER G, SVETINA D, NIEDERKORN K. Right-to-left shunt assessed by contrast transcranial Doppler sonography: new insights. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 1475-1482.

VENKETASUBRAMANIAN N, SACCO RL, DI TULLIO M, SHERMAN D, HOMMA S, MOHR JP. Vascular distribution of paradoxical emboli by transcranial Doppler. *Neurology* 1993; 43: 1533-1535.

WEBSTER MWI, CHANCELLOR AM, SMITH HJ *et al.* Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988; 2: 11-12.

WONGPRAPARUT N, ZAMAN M, LANGAN N, JACOBS LE, KOTLER MN, OWEN AN. Paradoxical embolism. *Echocardiography* 2002; 19: 77-78.

YANKOVSKY AE, KURITZKY A. Transformation into daily migraine with aura following transcatheter atrial septal defect closure. *Headache* 2003; 43: 496-498.

ZÉTOLA VF, LANGE MC, MUZZIO JA, MARCHIORO I, NOVAK EM, WERNECK LC. Transcranial Doppler in the neurological practice. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64: 100-103.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 - Dados demográficos.

continua

Paciente	Sexo	Idade	Indicação	HAS	DM	Hipercolesterolemia	Tabagismo	Migrânea com Aura	AVEi Criptogênico	Método de Imagem	Território Vascular	Lesão Cortical	ETE FOP +
1	feminino	16	AVE	não	não	não	não	não	não	TC	TE	não	negativo
2	masculino	25	AVE	não	não	não	não	não	sim	RNM	ACM D	não	positivo
3	feminino	51	McA	não	não	não	não	sim	não	RNM	-	não	-
4	masculino	48	AVE	sim	não	sim	sim	não	sim	TC	ACP E	sim	negativo
5	feminino	35	AIT	sim	sim	não	não	não	AIT	RNM	ACM D	não	negativo
6	masculino	37	AVE	sim	não	não	não	não	não	RNM	PICA D	não	negativo
7	masculino	56	AVE	sim	não	não	sim	não	sim	RNM	ACMs	sim	negativo
8	masculino	35	AVE	não	não	não	sim	não	sim	TC	ACM E	sim	negativo
9	feminino	46	AVE	não	não	não	sim	sim	não	RNM	ACM D	sim	-
10	masculino	59	AIT	não	não	não	não	não	AIT	TC	ACM E	não	positivo
11	masculino	22	AVE	não	não	não	não	não	sim	RNM	ACM E	sim	positivo
12	masculino	45	AVE	não	não	sim	sim	não	sim	TC	ACM D	sim	positivo
13	feminino	48	AVE	não	não	não	não	não	sim	TC	ACM	não	negativo
14	masculino	44	AVE	não	não	sim	não	sim	sim	RNM	ACM D	sim	positivo
15	feminino	29	McA	não	não	não	não	sim	não	TC	-	não	negativo
16	masculino	49	AVE	não	não	não	sim	não	sim	RNM	ACM D	sim	positivo
17	feminino	58	McA	sim	não	não	não	sim	não	RNM	-	não	positivo
18	masculino	58	AVE	sim	não	sim	sim	não	não	TC	ACM E	sim	negativo
19	masculino	46	AVE	sim	não	não	sim	não	sim	TC	ACPs	sim	negativo
20	feminino	41	AIT	sim	não	não	sim	não	AIT	TC	ACM D	sim	positivo
21	masculino	39	AVE	não	não	não	não	não	sim	RNM	ACP E	sim	positivo
22	masculino	49	AVE	não	não	sim	sim	não	sim	RNM	TE	não	positivo
23	feminino	48	AVE	sim	não	não	não	não	sim	RNM	ACM D	não	-
24	feminino	36	AVE	sim	não	não	não	não	sim	RNM	ACM D	sim	negativo
25	feminino	62	AVE	sim	não	sim	não	não	não	TC	TE	não	negativo
26	masculino	56	AVE	sim	não	sim	sim	não	não	RNM	ACMs	sim	negativo
27	feminino	66	AVE	sim	não	sim	não	não	sim	TC	ACP D	sim	positivo
28	feminino	31	AVE	não	não	não	não	sim	sim	TC	ACM D	sim	positivo
29	masculino	42	AVE	sim	não	não	não	não	sim	RNM	PICA D	não	-

Paciente	Sexo	Idade	Indicação	HAS	DM	Hipercolesterolemia	Tabagismo	Migrânea com Aura	AVEi Criptogênico	Método de Imagem	Território Vascular	Lesão Cortical	ETE FOP +
30	feminino	48	AVE	sim	não	não	sim	não	sim	RNM	PICA D	não	positivo
31	masculino	31	McA	não	não	não	não	sim	não	TC	-	não	positivo
32	masculino	32	AIT	sim	não	não	não	não	AIT	RNM	ACM E	não	negativo
33	feminino	20	McA	não	não	não	não	sim	não	TC	-	não	-
34	feminino	37	AVE	não	não	não	sim	não	sim	RNM	ACM D	sim	negativo
35	feminino	49	AVE	sim	não	sim	sim	não	não	RNM	TE	não	positivo
36	feminino	40	AVE	não	não	não	não	não	sim	TC	ACMs	sim	positivo
37	feminino	41	AVE	sim	não	não	não	não	sim	RNM	ACM E	sim	positivo
38	masculino	49	AVE	não	não	não	sim	não	sim	TC	ACM D	sim	negativo
39	feminino	18	AVE	não	não	não	não	não	sim	RNM	ACPs	sim	positivo
40	feminino	27	AVE	sim	não	não	não	não	sim	RNM	ACM E	não	positivo
41	masculino	43	AVE	sim	não	não	não	não	sim	TC	ACM D	não	positivo
42	feminino	34	AIT	sim	não	não	não	não	AIT	RNM	ACM D	não	positivo

NOTA: HAS = hipertensão arterial; DM = diabetes mellitus; AVEi = acidente vascular encefálico isquêmico; ETE = ecocardiograma transesofágico;

FOP + = forame oval presente; AVE = acidente vascular encefálico; McA = migrânea com aura; AIT = ataque isquêmico transitório; TC: tomografia axial computadorizada; RNM: ressonância nuclear magnética; ACM = artéria cerebral média; PICA = artéria cerebelar pósterio-inferior; TE = tronco encefálico; ACP = artéria cerebral posterior; D = direita; E = esquerda

APÊNDICE 2 – Aferição do primeiro MES em todos testes potivos. **continua**

Paciente	ACM	Teste	Etapa	Manobra	Duração1º MES
1	D	Salina	1	MVPre	0,03496
1	E	Sangue	2	MVPre	0,03496
1	E	Sangue	2	MVPos	0,03496
1	E	Sangue	1	MVPre	0,01748
2	D	Salina	2	Repouso	0,03496
2	D	Salina	1	MVPre	0,03496
2	D	Salina	2	MVPre	0,03496
2	D	Sangue	2	MVPos	0,03496
2	E	Salina	1	MVPre	0,03496
2	E	Salina	2	MVPre	0,03496
2	E	Salina	2	MVPos	0,03496
2	E	Sangue	1	MVPre	0,03496
2	D	Salina	2	MVPos	0,024472
2	D	Sangue	1	MVPre	0,024472
2	D	Sangue	2	MVPre	0,024472
2	E	Salina	2	Repouso	0,024472
2	E	Salina	1	MVPos	0,024472
2	E	Sangue	1	MVPos	0,024472
2	E	Sangue	2	MVPos	0,024472
2	D	Salina	1	MVPos	0,01748
2	D	Sangue	1	MVPos	0,01748
2	E	Sangue	2	MVPre	0,01748
3	D	Salina	1	Repouso	0,03496
3	D	Salina	2	Repouso	0,03496
3	D	Salina	1	MVPre	0,03496
3	D	Salina	2	MVPre	0,03496
3	D	Salina	1	MVPos	0,03496
3	D	Salina	2	MVPos	0,03496
3	D	Sangue	1	Repouso	0,03496
3	D	Sangue	1	MVPre	0,03496
3	D	Sangue	2	MVPre	0,03496
3	D	Sangue	1	MVPos	0,03496
3	D	Sangue	2	MVPos	0,03496
3	E	Salina	1	Repouso	0,03496
3	E	Salina	2	Repouso	0,03496
3	E	Salina	1	MVPre	0,03496
3	E	Salina	2	MVPre	0,03496
3	E	Salina	1	MVPos	0,03496
3	E	Sangue	1	Repouso	0,03496
3	E	Sangue	1	MVPre	0,03496
3	E	Sangue	2	MVPre	0,03496
3	E	Sangue	1	MVPos	0,03496
3	E	Sangue	2	MVPos	0,03496

APÊNDICE 2 – Aferição do primeiro MES em todos testes potivos. **continua**

Paciente	ACM	Teste	Etapa	Manobra	Duração1ºMES		
	3	D	Sangue	2	Repouso	0,024472	
	3	E	Salina	2	MVPos	0,024472	
	3	E	Sangue	2	Repouso	0,024472	
	6	D	Salina	1	MVPos	0,03496	
	6	D	Salina	2	MVPos	0,03496	
	6	E	Salina	1	MVPre	0,03496	
	6	E	Salina	2	MVPre	0,02472	
	6	D	Salina	1	MVPre	0,024472	
	6	D	Sangue	1	MVPre	0,024472	
	6	D	Sangue	2	MVPre	0,024472	
	6	D	Sangue	2	MVPos	0,024472	
	6	E	Salina	1	MVPos	0,024472	
	6	E	Sangue	1	MVPre	0,024472	
	6	E	Sangue	2	MVPre	0,024472	
	6	E	Sangue	2	MVPos	0,024472	
	6	D	Salina	2	MVPre	0,01748	
	6	E	Salina	2	MVPos	0,01748	
	7	D	Salina	2	MVPre	0,03496	
	7	D	Sangue	2	MVPre	0,03496	
	7	D	Sangue	2	MVPos	0,03496	
	7	E	Sangue	1	Repouso	0,03496	
	7	E	Sangue	2	MVPre	0,03496	
	7	E	Sangue	1	MVPos	0,03496	
	7	E	Sangue	2	MVPos	0,03496	
	7	D	Salina	1	MVPre	0,024472	
	7	D	Salina	1	MVPos	0,024472	
	7	D	Salina	2	MVPos	0,024472	
	7	D	Sangue	1	MVPre	0,024472	
	7	D	Sangue	1	MVPos	0,024472	
	7	E	Salina	2	Repouso	0,024472	
	7	E	Salina	1	MVPre	0,024472	
	7	E	Salina	2	MVPre	0,024472	
	7	E	Salina	1	MVPos	0,024472	
	7	E	Sangue	2	Repouso	0,024472	
	7	E	Sangue	1	MVPre	0,024472	
	7	E	Salina	1	Repouso	0,01748	
	7	E	Salina	2	MVPos	0,01748	
		8	D	Salina	2	MVPos	0,03496
		8	D	Sangue	1	Repouso	0,03496
10		D	Sangue	2	MVPos	0,03496	
10		E	Salina	1	Repouso	0,03496	
10		E	Sangue	2	MVPre	0,03496	
	10	E	Sangue	1	MVPos	0,03496	
	10	E	Sangue	2	MVPos	0,03496	

APÊNDICE 2 – Aferição do primeiro MES em todos testes potivos. continua

Paciente	ACM	Teste	Etapas	Manobra	Duração1ºMES
10	D	Salina	2	MVPos	0,024472
10	D	Sangue	1	Repouso	0,024472
10	D	Sangue	1	MVPre	0,024472
10	D	Sangue	2	MVPre	0,024472
10	E	Salina	2	MVPre	0,024472
10	E	Sangue	1	Repouso	0,024472
10	E	Sangue	1	MVPre	0,024472
10	D	Salina	1	Repouso	0,01748
10	D	Salina	2	Repouso	0,01748
10	D	Salina	1	MVPre	0,01748
10	D	Salina	2	MVPre	0,01748
10	D	Salina	1	MVPos	0,01748
10	D	Sangue	2	Repouso	0,01748
10	D	Sangue	1	MVPos	0,01748
10	E	Salina	1	MVPre	0,01748
10	E	Salina	1	MVPos	0,01748
10	E	Salina	2	MVPos	0,01748
10	E	Sangue	2	Repouso	0,01748
10	E	Salina	2	Repouso	0,01748
12	D	Salina	2	Repouso	0,03496
12	D	Salina	1	MVPre	0,03496
12	D	Salina	1	MVPos	0,03496
12	D	Salina	2	MVPos	0,03496
12	D	Sangue	1	Repouso	0,03496
12	D	Sangue	2	Repouso	0,03496
12	D	Sangue	1	MVPre	0,03496
12	D	Sangue	2	MVPos	0,03496
12	E	Salina	1	MVPre	0,03496
12	E	Salina	1	MVPos	0,03496
12	E	Sangue	1	Repouso	0,03496
12	E	Sangue	2	Repouso	0,03496
12	E	Sangue	1	MVPre	0,03496
12	E	Sangue	2	MVPre	0,03496
12	E	Sangue	2	MVPos	0,03496
12	D	Salina	2	MVPre	0,024472
12	D	Sangue	2	MVPre	0,024472
12	D	Sangue	1	MVPos	0,024472
12	E	Salina	2	MVPre	0,024472
12	E	Salina	2	MVPos	0,024472
12	E	Sangue	1	MVPos	0,024472
13	D	Salina	1	MVPre	0,03496
13	D	Sangue	1	MVPre	0,03496
13	D	Sangue	2	MVPos	0,03496
13	E	Salina	1	MVPre	0,03496

APÊNDICE 2 – Aferição do primeiro MES em todos testes potivos. **continua**

Paciente	ACM	Teste	Etapas	Manobra	Duração1ºMES
13	E	Sangue	1	MVPre	0,03496
13	E	Sangue	1	MVPos	0,03496
13	E	Sangue	2	MVPos	0,03496
13	D	Sangue	1	Repouso	0,024472
13	E	Salina	2	MVPos	0,024472
13	E	Sangue	1	Repouso	0,024472
13	E	Sangue	2	Repouso	0,024472
13	E	Sangue	2	MVPre	0,024472
14	D	Salina	1	MVPos	0,03496
14	D	Sangue	1	Repouso	0,03496
14	D	Sangue	2	Repouso	0,03496
14	D	Sangue	2	MVPre	0,03496
14	D	Sangue	2	MVPos	0,03496
14	E	Salina	2	Repouso	0,03496
14	E	Sangue	1	Repouso	0,03496
14	E	Sangue	2	Repouso	0,03496
14	E	Sangue	2	MVPos	0,03496
14	E	Sangue	2	MVPre	0,024472
16	E	Salina	1	MVPos	0,03496
16	E	Sangue	1	MVPos	0,03496
16	D	Salina	1	MVPre	0,024472
16	D	Salina	2	MVPos	0,024472
16	D	Sangue	1	MVPre	0,024472
16	D	Sangue	2	MVPre	0,024472
16	D	Sangue	1	MVPos	0,024472
16	E	Salina	2	MVPre	0,024472
16	E	Sangue	1	MVPre	0,024472
16	E	Sangue	2	MVPre	0,024472
19	D	Salina	2	Repouso	0,03496
19	D	Salina	1	MVPos	0,03496
19	D	Salina	2	MVPos	0,03496
19	D	Sangue	1	Repouso	0,03496
19	D	Sangue	2	Repouso	0,03496
19	D	Sangue	1	MVPos	0,03496
19	D	Sangue	2	MVPos	0,03496
19	E	Sangue	2	Repouso	0,03496
19	E	Sangue	1	MVPre	0,03496
19	E	Sangue	2	MVPre	0,03496
19	E	Sangue	1	MVPos	0,03496
19	E	Sangue	2	MVPos	0,03496
20	D	Salina	1	MVPre	0,03496
20	D	Salina	2	MVPre	0,03496
20	D	Sangue	1	Repouso	0,03496
20	D	Sangue	1	MVPre	0,03496

APÊNDICE 2 – Aferição do primeiro MES em todos testes potivos. continua

Paciente	ACM	Teste	Etapas	Manobra	Duração1ºMES
20	D	Sangue	1	MVPos	0,03496
20	E	Salina	1	MVPre	0,03496
20	E	Salina	2	MVPre	0,03496
20	E	Salina	1	MVPos	0,03496
20	E	Sangue	1	MVPre	0,03496
20	E	Sangue	1	MVPos	0,03496
20	D	Sangue	2	MVPre	0,024472
20	E	Sangue	2	MVPre	0,024472
21	D	Salina	1	Repouso	0,03496
21	D	Salina	2	Repouso	0,03496
21	D	Salina	2	MVPre	0,03496
21	D	Salina	2	MVPos	0,03496
21	D	Sangue	1	MVPre	0,03496
21	D	Sangue	2	MVPre	0,03496
21	D	Sangue	2	MVPos	0,03496
21	E	Salina	1	Repouso	0,03496
21	E	Salina	2	Repouso	0,03496
21	E	Salina	1	MVPre	0,03496
21	E	Salina	2	MVPre	0,03496
21	E	Salina	1	MVPos	0,03496
21	E	Salina	2	MVPos	0,03496
21	E	Sangue	2	Repouso	0,03496
21	E	Sangue	1	MVPre	0,03496
21	E	Sangue	2	MVPre	0,03496
21	E	Sangue	2	MVPos	0,03496
21	D	Salina	1	MVPre	0,024472
21	D	Salina	1	MVPos	0,024472
21	D	Sangue	2	Repouso	0,024472
21	D	Sangue	1	MVPos	0,024472
21	D	Sangue	1	Repouso	0,01748
21	E	Sangue	1	Repouso	0,01748
21	E	Sangue	1	MVPos	0,01748
22	D	Salina	2	MVPre	0,03496
22	D	Salina	1	MVPos	0,03496
22	D	Salina	2	MVPos	0,03496
22	D	Sangue	1	MVPre	0,03496
22	D	Sangue	2	MVPre	0,03496
22	D	Sangue	1	MVPos	0,03496
22	D	Sangue	2	MVPos	0,03496
22	E	Salina	2	MVPos	0,03496
22	E	Sangue	2	MVPre	0,03496
22	E	Sangue	1	MVPos	0,03496
22	E	Sangue	2	MVPos	0,03496
22	D	Salina	2	Repouso	0,024472

APÊNDICE 2 – Aferição do primeiro MES em todos testes potivos. continua

Paciente	ACM	Teste	Etapas	Manobra	Duração1ºMES
22	D	Salina	1	MVPre	0,024472
22	D	Sangue	1	Repouso	0,024472
22	D	Sangue	2	Repouso	0,024472
22	E	Salina	1	MVPre	0,024472
22	E	Salina	1	MVPos	0,024472
22	D	Salina	1	Repouso	0,01748
22	E	Salina	2	Repouso	0,01748
22	E	Salina	2	MVPre	0,01748
22	E	Sangue	1	Repouso	0,01748
22	E	Sangue	2	Repouso	0,01748
22	E	Sangue	1	MVPre	0,01748
23	D	Salina	1	MVPre	0,03496
23	D	Salina	2	MVPre	0,03496
23	D	Salina	1	MVPos	0,03496
23	D	Salina	2	MVPos	0,03496
23	D	Sangue	2	Repouso	0,03496
23	D	Sangue	1	MVPre	0,03496
23	D	Sangue	2	MVPre	0,03496
23	D	Sangue	1	MVPos	0,03496
23	D	Sangue	2	MVPos	0,03496
23	E	Salina	1	MVPre	0,03496
23	E	Salina	2	MVPre	0,03496
23	E	Salina	1	MVPos	0,03496
23	E	Salina	2	MVPos	0,03496
23	D	Salina	2	Repouso	0,024472
23	D	Sangue	1	Repouso	0,024472
23	E	Salina	2	Repouso	0,024472
23	E	Sangue	1	Repouso	0,024472
23	E	Sangue	2	Repouso	0,024472
23	E	Sangue	2	MVPre	0,024472
23	E	Sangue	1	MVPos	0,024472
23	E	Sangue	2	MVPos	0,024472
23	E	Sangue	1	MVPre	0,01748
24	E	Sangue	2	MVPos	0,024472
24	E	Sangue	1	MVPos	0,01748
26	D	Sangue	1	Repouso	0,024472
26	D	Sangue	1	MVPre	0,024472
26	D	Sangue	1	MVPos	0,024472
26	D	Sangue	2	MVPos	0,024472
26	E	Sangue	1	Repouso	0,024472
28	D	Salina	2	Repouso	0,03496
28	D	Salina	1	MVPre	0,03496
28	D	Salina	2	MVPre	0,03496
28	D	Salina	1	MVPos	0,03496

APÊNDICE 2 – Aferição do primeiro MES em todos testes potivos. **continua**

Paciente	ACM	Teste	Etapas	Manobra	Duração1ºMES
28	D	Sangue	1	MVPre	0,03496
28	D	Sangue	2	MVPre	0,03496
28	D	Sangue	1	MVPos	0,03496
28	D	Sangue	2	MVPos	0,03496
28	E	Salina	1	Repouso	0,03496
28	E	Salina	1	MVPre	0,03496
28	E	Salina	2	MVPre	0,03496
28	E	Salina	1	MVPos	0,03496
28	E	Sangue	1	MVPos	0,03496
28	E	Sangue	2	MVPos	0,03496
28	D	Salina	1	Repouso	0,024472
28	D	Salina	2	MVPos	0,024472
28	D	Sangue	1	Repouso	0,024472
28	E	Salina	2	Repouso	0,024472
28	E	Sangue	2	Repouso	0,024472
28	E	Sangue	1	MVPre	0,024472
28	E	Sangue	2	MVPre	0,024472
28	D	Sangue	2	Repouso	0,01748
28	E	Salina	2	MVPos	0,01748
28	E	Sangue	1	Repouso	0,01748
30	D	Salina	2	MVPos	0,03496
30	D	Sangue	2	Repouso	0,03496
30	D	Sangue	1	MVPos	0,03496
30	E	Salina	2	Repouso	0,03496
30	E	Salina	1	MVPre	0,03496
30	E	Salina	2	MVPre	0,03496
30	E	Salina	1	MVPos	0,03496
30	E	Salina	2	MVPos	0,03496
30	E	Sangue	2	Repouso	0,03496
30	D	Salina	1	MVPre	0,024472
30	D	Salina	1	MVPos	0,024472
30	D	Sangue	1	Repouso	0,024472
30	D	Sangue	2	MVPos	0,024472
30	E	Salina	1	Repouso	0,024472
30	E	Sangue	2	MVPos	0,024472
30	D	Salina	1	Repouso	0,01748
30	D	Salina	2	MVPre	0,01748
30	D	Sangue	1	MVPre	0,01748
30	D	Sangue	2	MVPre	0,01748
30	E	Sangue	1	MVPre	0,01748
30	E	Sangue	2	MVPre	0,01748
30	E	Sangue	1	MVPos	0,01748
31	D	Sangue	1	Repouso	0,03496
31	D	Sangue	2	MVPre	0,03496

APÊNDICE 2 – Aferição do primeiro MES em todos testes potivos. continua

Paciente	ACM	Teste	Etapas	Manobra	Duração1ºMES
31	D	Sangue	2	MVPos	0,03496
31	D	Salina	1	Repouso	0,024472
31	E	Sangue	2	Repouso	0,024472
31	E	Sangue	2	MVPos	0,024472
32	D	Sangue	1	MVPre	0,03496
32	D	Salina	1	MVPre	0,024472
32	D	Sangue	2	MVPre	0,024472
32	D	Sangue	2	MVPos	0,024472
32	E	Salina	1	MVPre	0,024472
32	E	Sangue	1	MVPre	0,024472
32	E	Sangue	2	MVPre	0,024472
32	E	Sangue	2	MVPos	0,024472
32	D	Salina	1	MVPos	0,01748
32	D	Sangue	1	MVPos	0,01748
33	E	Sangue	1	MVPos	0,024472
34	E	Salina	1	MVPre	0,03496
34	E	Sangue	1	Repouso	0,03496
34	E	Sangue	1	MVPre	0,03496
34	E	Sangue	2	MVPre	0,03496
34	E	Sangue	2	MVPos	0,03496
34	D	Salina	1	Repouso	0,024472
34	D	Salina	2	Repouso	0,024472
34	D	Salina	2	MVPre	0,024472
34	D	Sangue	1	Repouso	0,024472
34	D	Sangue	2	Repouso	0,024472
34	D	Sangue	1	MVPre	0,024472
34	D	Sangue	2	MVPre	0,024472
34	E	Salina	2	Repouso	0,024472
34	E	Salina	2	MVPos	0,024472
34	E	Sangue	2	Repouso	0,024472
35	D	Salina	1	Repouso	0,03496
35	D	Salina	1	MVPos	0,03496
35	D	Sangue	1	MVPre	0,03496
35	D	Sangue	1	MVPos	0,03496
35	D	Sangue	2	MVPos	0,03496
35	E	Salina	1	Repouso	0,03496
35	E	Salina	2	Repouso	0,03496
35	E	Salina	1	MVPre	0,03496
35	E	Salina	2	MVPre	0,03496
35	E	Salina	1	MVPos	0,03496
35	E	Salina	2	MVPos	0,03496
35	E	Sangue	2	Repouso	0,03496
35	E	Sangue	1	MVPre	0,03496
35	E	Sangue	2	MVPre	0,03496

APÊNDICE 2 – Aferição do primeiro MES em todos testes potivos. **continua**

Paciente	ACM	Teste	Etapas	Manobra	Duração1ºMES
35	E	Sangue	1	MVPos	0,03496
35	E	Sangue	2	MVPos	0,03496
35	D	Salina	2	Repouso	0,024472
35	D	Salina	1	MVPre	0,024472
35	D	Salina	2	MVPre	0,024472
35	D	Sangue	1	Repouso	0,024472
35	D	Salina	2	MVPos	0,01748
35	D	Sangue	2	Repouso	0,01748
35	D	Sangue	2	MVPre	0,01748
35	E	Sangue	1	Repouso	0,01748
36	D	Salina	1	Repouso	0,03496
36	D	Salina	1	MVPre	0,03496
36	D	Salina	1	MVPos	0,03496
36	D	Sangue	2	Repouso	0,03496
36	D	Sangue	1	MVPre	0,03496
36	D	Sangue	2	MVPre	0,03496
36	E	Salina	2	Repouso	0,03496
36	E	Salina	1	MVPre	0,03496
36	E	Sangue	2	Repouso	0,03496
36	E	Sangue	1	MVPre	0,03496
36	E	Sangue	2	MVPre	0,03496
36	D	Salina	2	MVPre	0,024472
36	D	Salina	2	MVPos	0,024472
36	D	Sangue	1	Repouso	0,024472
36	D	Sangue	1	MVPos	0,024472
36	D	Sangue	2	MVPos	0,024472
36	E	Salina	2	MVPre	0,024472
36	E	Salina	1	MVPos	0,024472
36	E	Salina	2	MVPos	0,024472
36	E	Sangue	1	Repouso	0,024472
36	E	Sangue	1	MVPos	0,024472
36	E	Sangue	2	MVPos	0,024472
37	D	Sangue	2	MVPos	0,024472
37	E	Salina	2	MVPos	0,024472
37	E	Sangue	1	Repouso	0,024472
37	E	Sangue	2	MVPre	0,024472
40	D	Salina	1	MVPre	0,03496
40	D	Sangue	1	MVPre	0,024472
40	E	Salina	2	MVPre	0,024472
41	D	Sangue	2	Repouso	0,03496
41	D	Sangue	2	MVPre	0,03496
41	D	Sangue	2	MVPos	0,03496
41	E	Salina	2	MVPre	0,024472
41	E	Sangue	2	MVPos	0,01748

APÊNDICE 2—Aferição do primeiro MES em todos testes potivos. **conclusão**

Paciente	ACM	Teste	Etapas	Manobra	Duração1ºMES
42	D	Salina	1	MVPre	0,03496
42	D	Salina	2	MVPre	0,03496
42	D	Salina	1	MVPos	0,03496
42	D	Salina	2	MVPos	0,03496
42	D	Sangue	1	Repouso	0,03496
42	D	Sangue	2	Repouso	0,03496
42	D	Sangue	1	MVPre	0,03496
42	D	Sangue	2	MVPre	0,03496
42	D	Sangue	1	MVPos	0,03496
42	D	Sangue	2	MVPos	0,03496
42	E	Salina	2	Repouso	0,03496
42	E	Salina	1	MVPre	0,03496
42	E	Salina	2	MVPre	0,03496
42	E	Salina	1	MVPos	0,03496
42	E	Salina	2	MVPos	0,03496
42	E	Sangue	1	Repouso	0,03496
42	E	Sangue	2	Repouso	0,03496
42	E	Sangue	1	MVPre	0,03496
42	E	Sangue	2	MVPre	0,03496
42	E	Sangue	1	MVPos	0,03496
42	E	Sangue	2	MVPos	0,03496
42	D	Salina	1	Repouso	0,024472
42	E	Salina	1	Repouso	0,024472
42	D	Salina	2	Repouso	0,01748

NOTA: ACM: artéria cerebral média; D: direita; E: esquerda; Salina: solução salina agitada; Sangue: solução salina agitada com sangue; Repouso: exame realizado em repouso; MVPre: exame realizado com manobra de Valsalva prévia a injeção da solução contrastante; MVPos: exame realizado com manobra de Valsalva posterior.

APÊNDICE 3 - Planilha de coleta de dados dos exames de DTCC

continua

Paciente	ACM	Teste	Manobra	Resultado	MES	Primeiro MES	Último MES	Cortina	Duração cortina	MES final
1	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
1	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
1	D	salina	MVPré	positivo	5	9	12	0	0	5
1	D	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
1	D	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
1	D	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
1	D	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
1	D	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
1	D	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
1	D	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
1	D	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
1	D	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
1	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
1	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
1	E	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
1	E	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
1	E	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
1	E	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
1	E	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
1	E	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
1	E	sangue	MVPré	positivo	1	11	11	0	0	1
1	E	sangue	MVPré	positivo	1	12	12	0	0	1
1	E	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
1	E	sangue	MVPós	positivo	1	18	18	0	0	1
2	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
2	D	salina	Repouso	positivo	3	15	16	0	0	3
2	D	salina	MVPré	positivo	2	10	10	0	0	2
2	D	salina	MVPré	positivo	1	14	14	0	0	1
2	D	salina	MVPós	positivo	1	14	14	0	0	1
2	D	salina	MVPós	positivo	2	16	17	0	0	2
2	D	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
2	D	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
2	D	sangue	MVPré	positivo	4	9	19	0	0	4
2	D	sangue	MVPré	positivo	4	9	13	0	0	4
2	D	sangue	MVPós	positivo	5	15	17	0	0	5
2	D	sangue	MVPós	positivo	1	13	13	0	0	1
2	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
2	E	salina	Repouso	positivo	3	14	14	0	0	3
2	E	salina	MVPré	positivo	5	9	12	0	0	5
2	E	salina	MVPré	positivo	1	14	14	0	0	1
2	E	salina	MVPós	positivo	1	14	14	0	0	1
2	E	salina	MVPós	positivo	4	13	17	0	0	4
2	E	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0

APÊNDICE 3 - Planilha de coleta de dados dos exames de DTCC

continua

Paciente	ACM	Teste	Manobra	Resultado	MES	Primeiro MES	Último MES	Cortina	Duração cortina	MES final
2	E	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
2	E	sangue	MVPré	positivo	6	8	14	0	0	6
2	E	sangue	MVPré	positivo	7	9	12	0	0	7
2	E	sangue	MVPós	positivo	11	14	18	0	0	11
2	E	sangue	MVPós	positivo	1	12	12	0	0	1
3	D	salina	Repouso	positivo	69	9	25	0	0	69
3	D	salina	Repouso	positivo	39	8	25	0	0	39
3	D	salina	MVPré	positivo	38	8	43	sim	5	181
3	D	salina	MVPré	positivo	19	7	49	sim	6	191
3	D	salina	MVPós	positivo	63	6	56	sim	3	149
3	D	salina	MVPós	positivo	48	10	25	sim	2	105
3	D	sangue	Repouso	positivo	90	8	52	não	0	90
3	D	sangue	Repouso	positivo	169	9	52	não	0	169
3	D	sangue	MVPré	positivo	184	2	54	sim	3	270
3	D	sangue	MVPré	positivo	110	3	40	sim	4	224
3	D	sangue	MVPós	positivo	85	9	57	sim	5	228
3	D	sangue	MVPós	positivo	132	9	59	sim	6	304
3	E	salina	Repouso	positivo	30	7	33	0	0	30
3	E	salina	Repouso	positivo	28	7	33	0	0	28
3	E	salina	MVPré	positivo	27	8	49	sim	4	141
3	E	salina	MVPré	positivo	19	7	25	sim	6	191
3	E	salina	MVPós	positivo	71	6	51	sim	3	157
3	E	salina	MVPós	positivo	64	10	22	sim	2	121
3	E	sangue	Repouso	positivo	67	8	59	não	0	67
3	E	sangue	Repouso	positivo	191	9	55	não	0	191
3	E	sangue	MVPré	positivo	219	2	54	sim	3	305
3	E	sangue	MVPré	positivo	118	3	38	sim	4	232
3	E	sangue	MVPós	positivo	77	9	42	sim	5	220
3	E	sangue	MVPós	positivo	115	9	59	sim	6	287
6	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
6	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
6	D	salina	MVPré	positivo	2	13	15	não	0	2
6	D	salina	MVPré	positivo	8	13	17	não	0	8
6	D	salina	MVPós	positivo	2	14	14	não	0	2
6	D	salina	MVPós	positivo	1	18	18	não	0	1
6	D	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
6	D	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
6	D	sangue	MVPré	positivo	4	7	13	não	0	4
6	D	sangue	MVPré	positivo	3	7	13	não	0	3
6	D	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
6	D	sangue	MVPós	positivo	2	15	16	não	0	2
6	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
6	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
6	E	salina	MVPré	positivo	1	13	13	não	0	1

APÊNDICE 3 - Planilha de coleta de dados dos exames de DTCC

continua

Paciente	ACM	Teste	Manobra	Resultado	MES	Primeiro MES	Último MES	Cortina	Duração cortina	MES final
6	E	salina	MVPré	positivo	7	13	22	não	0	7
6	E	salina	MVPós	positivo	1	18	18	não	0	1
6	E	salina	MVPós	positivo	2	16	17	não	0	2
6	E	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
6	E	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
6	E	sangue	MVPré	positivo	1	7	7	não	0	1
6	E	sangue	MVPré	positivo	2	7	10	não	0	2
6	E	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
6	E	sangue	MVPós	positivo	1	14	14	não	0	1
7	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
7	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
7	D	salina	MVPré	positivo	6	8	18	não	0	6
7	D	salina	MVPré	positivo	2	8	12	não	0	2
7	D	salina	MVPós	positivo	24	8	19	não	0	24
7	D	salina	MVPós	positivo	32	14	21	não	0	32
7	D	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
7	D	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
7	D	sangue	MVPré	positivo	75	9	28	não	0	75
7	D	sangue	MVPré	positivo	38	9	20	não	0	38
7	D	sangue	MVPós	positivo	95	13	25	não	0	95
7	D	sangue	MVPós	positivo	60	13	25	não	0	60
7	E	salina	Repouso	positivo	1	24	24	não	0	1
7	E	salina	Repouso	positivo	1	20	20	não	0	1
7	E	salina	MVPré	positivo	8	10	18	não	0	8
7	E	salina	MVPré	positivo	3	9	13	não	0	3
7	E	salina	MVPós	positivo	34	8	22	não	0	34
7	E	salina	MVPós	positivo	28	7	19	não	0	28
7	E	sangue	Repouso	positivo	2	17	21	não	0	2
7	E	sangue	Repouso	positivo	5	12	30	não	0	5
7	E	sangue	MVPré	positivo	80	9	28	não	0	80
7	E	sangue	MVPré	positivo	40	9	30	não	0	40
7	E	sangue	MVPós	positivo	95	13	32	não	0	95
7	E	sangue	MVPós	positivo	77	13	30	não	0	77
8	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
8	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
8	D	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
8	D	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
8	D	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
8	D	salina	MVPós	positivo	1	25	25	não	0	1
8	D	sangue	Repouso	positivo	1	19	19	não	0	1
8	D	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
8	D	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
8	D	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
8	D	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0

APÊNDICE 3 - Planilha de coleta de dados dos exames de DTCC

continua

Paciente	ACM	Teste	Manobra	Resultado	MES	Primeiro MES	Último MES	Cortina	Duração cortina	MES final
8	D	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
8	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
8	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
8	E	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
8	E	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
8	E	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
8	E	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
8	E	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
8	E	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
8	E	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
8	E	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
8	E	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
8	E	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
10	D	salina	Repouso	positivo	48	8	25	não	0	48
10	D	salina	Repouso	positivo	44	9	59	não	0	44
10	D	salina	MVPré	positivo	115	8	45	não	0	115
10	D	salina	MVPré	positivo	114	9	45	não	0	114
10	D	salina	MVPós	positivo	28	15	57	não	0	28
10	D	salina	MVPós	positivo	54	15	55	não	0	54
10	D	sangue	Repouso	positivo	99	9	59	não	0	99
10	D	sangue	Repouso	positivo	109	9	59	não	0	109
10	D	sangue	MVPré	positivo	173	10	39	não	0	173
10	D	sangue	MVPré	positivo	119	9	30	sim	4	233
10	D	sangue	MVPós	positivo	66	17	53	não	0	66
10	D	sangue	MVPós	positivo	52	9	31	não	0	52
10	E	salina	Repouso	positivo	22	8	51	não	0	22
10	E	salina	Repouso	positivo	40	7	51	não	0	40
10	E	salina	MVPré	positivo	117	8	50	não	0	117
10	E	salina	MVPré	positivo	121	9	49	não	0	121
10	E	salina	MVPós	positivo	9	15	22	não	0	9
10	E	salina	MVPós	positivo	41	15	45	não	0	41
10	E	sangue	Repouso	positivo	58	10	59	não	0	58
10	E	sangue	Repouso	positivo	101	9	59	não	0	101
10	E	sangue	MVPré	positivo	129	10	39	não	0	129
10	E	sangue	MVPré	positivo	60	9	30	sim	4	175
10	E	sangue	MVPós	positivo	42	17	53	não	0	42
10	E	sangue	MVPós	positivo	41	12	58	não	0	41
12	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
12	D	salina	Repouso	positivo	2	11	12	não	0	2
12	D	salina	MVPré	positivo	33	4	11	não	0	33
12	D	salina	MVPré	positivo	32	8	15	não	0	32
12	D	salina	MVPós	positivo	30	8	19	não	0	30
12	D	salina	MVPós	positivo	18	8	18	não	0	18
12	D	sangue	Repouso	positivo	7	10	15	não	0	7

APÊNDICE 3 - Planilha de coleta de dados dos exames de DTCC

continua

Paciente	ACM	Teste	Manobra	Resultado	MES	Primeiro MES	Último MES	Cortina	Duração cortina	MES final
12	D	sangue	Repouso	positivo	7	9	13	não	0	7
12	D	sangue	MVPré	positivo	81	7	18	não	0	81
12	D	sangue	MVPré	positivo	51	8	21	sim	4	165
12	D	sangue	MVPós	positivo	84	8	30	sim	3	170
12	D	sangue	MVPós	positivo	89	7	22	não	0	89
12	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
12	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
12	E	salina	MVPré	positivo	36	4	11	não	0	36
12	E	salina	MVPré	positivo	34	8	15	não	0	34
12	E	salina	MVPós	positivo	41	8	19	não	0	41
12	E	salina	MVPós	positivo	35	8	19	não	0	35
12	E	sangue	Repouso	positivo	18	10	17	não	0	18
12	E	sangue	Repouso	positivo	6	12	13	não	0	6
12	E	sangue	MVPré	positivo	107	7	18	não	0	107
12	E	sangue	MVPré	positivo	38	8	17	sim	4	152
12	E	sangue	MVPós	positivo	87	8	38	sim	3	173
12	E	sangue	MVPós	positivo	103	7	23	não	0	103
13	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
13	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
13	D	salina	MVPré	positivo	1	26	26	não	0	1
13	D	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
13	D	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
13	D	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
13	D	sangue	Repouso	positivo	1	15	15	não	0	1
13	D	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
13	D	sangue	MVPré	positivo	2	14	39	não	0	2
13	D	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
13	D	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
13	D	sangue	MVPós	positivo	1	14	14	não	0	1
13	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
13	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
13	E	salina	MVPré	positivo	1	23	23	não	0	1
13	E	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
13	E	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
13	E	salina	MVPós	positivo	1	14	14	não	0	1
13	E	sangue	Repouso	positivo	2	15	46	não	0	2
13	E	sangue	Repouso	positivo	1	24	24	não	0	1
13	E	sangue	MVPré	positivo	1	12	12	não	0	1
13	E	sangue	MVPré	positivo	2	26	47	não	0	2
13	E	sangue	MVPós	positivo	2	18	31	não	0	2
13	E	sangue	MVPós	positivo	2	14	14	não	0	2
14	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
14	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
14	D	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0

APÊNDICE 3 - Planilha de coleta de dados dos exames de DTCC

continua

Paciente	ACM	Teste	Manobra	Resultado	MES	Primeiro MES	Último MES	Cortina	Duração cortina	MES final
14	D	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
14	D	salina	MVPós	positivo	3	22	33	não	0	3
14	D	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
14	D	sangue	Repouso	positivo	8	18	33	não	0	8
14	D	sangue	Repouso	positivo	3	23	28	não	0	3
14	D	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
14	D	sangue	MVPré	positivo	2	18	25	não	0	2
14	D	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
14	D	sangue	MVPós	positivo	1	24	24	não	0	1
14	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
14	E	salina	Repouso	positivo	1	20	20	não	0	1
14	E	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
14	E	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
14	E	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
14	E	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
14	E	sangue	Repouso	positivo	2	23	27	não	0	2
14	E	sangue	Repouso	positivo	3	17	33	não	0	3
14	E	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
14	E	sangue	MVPré	positivo	1	50	50	não	0	1
14	E	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
14	E	sangue	MVPós	positivo	2	21	28	não	0	2
16	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
16	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
16	D	salina	MVPré	positivo	1	9	9	não	0	1
16	D	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
16	D	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
16	D	salina	MVPós	positivo	1	5	5	não	0	1
16	D	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
16	D	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
16	D	sangue	MVPré	positivo	2	8	8	não	0	2
16	D	sangue	MVPré	positivo	1	10	10	não	0	1
16	D	sangue	MVPós	positivo	3	15	27	não	0	3
16	D	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
16	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
16	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
16	E	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
16	E	salina	MVPré	positivo	1	11	11	não	0	1
16	E	salina	MVPós	positivo	2	19	24	não	0	2
16	E	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
16	E	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
16	E	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
16	E	sangue	MVPré	positivo	1	5	5	não	0	1
16	E	sangue	MVPré	positivo	1	7	7	não	0	1
16	E	sangue	MVPós	positivo	1	15	15	não	0	1

APÊNDICE 3 - Planilha de coleta de dados dos exames de DTCC

continua

Paciente	ACM	Teste	Manobra	Resultado	MES	Primeiro MES	Último MES	Cortina	Duração cortina	MES final
19	E	sangue	MVPós	positivo	0	0	0	0	0	0
19	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
19	D	salina	Repouso	positivo	1	22	22	não	0	1
19	D	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
19	D	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
19	D	salina	MVPós	positivo	1	43	43	não	0	1
19	D	salina	MVPós	positivo	1	30	30	não	0	1
19	D	sangue	Repouso	positivo	5	22	56	não	0	5
19	D	sangue	Repouso	positivo	5	26	54	não	0	5
19	D	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
19	D	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
19	D	sangue	MVPós	positivo	3	22	37	não	0	3
19	D	sangue	MVPós	positivo	3	28	58	não	0	3
19	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
19	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
19	E	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
19	E	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
19	E	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
19	E	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
19	E	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
19	E	sangue	Repouso	positivo	3	21	49	não	0	3
19	E	sangue	MVPré	positivo	1	15	15	não	0	1
19	E	sangue	MVPré	positivo	1	20	20	não	0	1
19	E	sangue	MVPós	positivo	1	22	22	não	0	1
19	E	sangue	MVPós	positivo	4	19	52	não	0	4
20	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
20	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
20	D	salina	MVPré	positivo	57	7	19	não	0	57
20	D	salina	MVPré	positivo	60	8	17	não	0	60
20	D	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
20	D	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
20	D	sangue	Repouso	positivo	1	18	18	não	0	1
20	D	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
20	D	sangue	MVPré	positivo	51	7	20	não	0	51
20	D	sangue	MVPré	positivo	63	8	30	sim	3	149
20	D	sangue	MVPós	positivo	30	13	26	não	0	30
20	D	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
20	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
20	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
20	E	salina	MVPré	positivo	56	7	17	não	0	56
20	E	salina	MVPré	positivo	62	8	14	não	0	62
20	E	salina	MVPós	positivo	4	14	16	não	0	4
20	E	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
20	E	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0

APÊNDICE 3 - Planilha de coleta de dados dos exames de DTCC

continua

Paciente	ACM	Teste	Manobra	Resultado	MES	Primeiro MES	Último MES	Cortina	Duração cortina	MES final
20	E	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
20	E	sangue	MVPré	positivo	59	7	14	não	0	59
20	E	sangue	MVPré	positivo	64	8	26	sim	3	150
20	E	sangue	MVPós	positivo	34	13	23	não	0	34
20	E	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
21	D	salina	Repouso	positivo	43	6	49	não	0	43
21	D	salina	Repouso	positivo	60	8	22	não	0	60
21	D	salina	MVPré	positivo	106	7	47	não	0	106
21	D	salina	MVPré	positivo	45	7	18	não	0	45
21	D	salina	MVPós	positivo	82	6	42	sim	2	139
21	D	salina	MVPós	positivo	45	6	52	sim	1	74
21	D	sangue	Repouso	positivo	130	9	39	não	0	130
21	D	sangue	Repouso	positivo	137	8	47	não	0	137
21	D	sangue	MVPré	positivo	83	7	53	sim	6	255
21	D	sangue	MVPré	positivo	91	9	58	sim	2	148
21	D	sangue	MVPós	positivo	110	7	55	sim	4	224
21	D	sangue	MVPós	positivo	146	5	51	sim	5	289
21	E	salina	Repouso	positivo	35	6	40	não	0	35
21	E	salina	Repouso	positivo	71	8	24	não	0	71
21	E	salina	MVPré	positivo	83	7	41	não	0	83
21	E	salina	MVPré	positivo	46	7	16	não	0	46
21	E	salina	MVPós	positivo	78	6	49	sim	2	135
21	E	salina	MVPós	positivo	63	6	42	sim	1	92
21	E	sangue	Repouso	positivo	140	9	48	não	0	140
21	E	sangue	Repouso	positivo	133	8	28	não	0	133
21	E	sangue	MVPré	positivo	76	7	52	sim	6	248
21	E	sangue	MVPré	positivo	84	6	52	sim	3	170
21	E	sangue	MVPós	positivo	68	7	32	sim	4	182
21	E	sangue	MVPós	positivo	126	5	42	sim	5	269
22	D	salina	Repouso	positivo	2	9	11	não	0	2
22	D	salina	Repouso	positivo	2	14	21	não	0	2
22	D	salina	MVPré	positivo	9	9	14	não	0	9
22	D	salina	MVPré	positivo	22	9	14	não	0	22
22	D	salina	MVPós	positivo	46	14	19	não	0	46
22	D	salina	MVPós	positivo	46	13	28	não	0	46
22	D	sangue	Repouso	positivo	1	20	20	não	0	1
22	D	sangue	Repouso	positivo	1	13	13	não	0	1
22	D	sangue	MVPré	positivo	37	8	17	não	0	37
22	D	sangue	MVPré	positivo	37	8	15	não	0	37
22	D	sangue	MVPós	positivo	46	11	20	sim	1	75
22	D	sangue	MVPós	positivo	81	9	27	não	0	81
22	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
22	E	salina	Repouso	positivo	4	14	24	não	0	4
22	E	salina	MVPré	positivo	7	9	12	não	0	7

APÊNDICE 3 - Planilha de coleta de dados dos exames de DTCC

continua

Paciente	ACM	Teste	Manobra	Resultado	MES	Primeiro MES	Último MES	Cortina	Duração cortina	MES final
22	E	salina	MVPré	positivo	22	9	14	não	0	22
22	E	salina	MVPós	positivo	36	14	23	não	0	36
22	E	salina	MVPós	positivo	28	13	20	não	0	28
22	E	sangue	Repouso	positivo	1	22	22	não	0	1
22	E	sangue	Repouso	positivo	2	15	32	não	0	2
22	E	sangue	MVPré	positivo	34	8	18	não	0	34
22	E	sangue	MVPré	positivo	24	8	13	não	0	24
22	E	sangue	MVPós	positivo	48	11	25	sim	1	77
22	E	sangue	MVPós	positivo	75	9	33	não	0	75
23	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
23	D	salina	Repouso	positivo	2	18	36	não	0	2
23	D	salina	MVPré	positivo	135	6	27	não	0	135
23	D	salina	MVPré	positivo	160	5	20	não	0	160
23	D	salina	MVPós	positivo	45	8	21	sim	3	131
23	D	salina	MVPós	positivo	65	12	21	sim	1	94
23	D	sangue	Repouso	positivo	30	7	32	não	0	30
23	D	sangue	Repouso	positivo	14	12	31	não	0	14
23	D	sangue	MVPré	positivo	70	6	38	sim	6	242
23	D	sangue	MVPré	positivo	53	8	37	sim	5	196
23	D	sangue	MVPós	positivo	79	16	49	sim	5	222
23	D	sangue	MVPós	positivo	96	11	50	sim	5	239
23	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
23	E	salina	Repouso	positivo	2	31	41	não	0	2
23	E	salina	MVPré	positivo	102	8	18	não	0	102
23	E	salina	MVPré	positivo	133	8	22	não	0	133
23	E	salina	MVPós	positivo	50	11	24	sim	3	136
23	E	salina	MVPós	positivo	75	10	20	sim	1	104
23	E	sangue	Repouso	positivo	21	8	32	não	0	21
23	E	sangue	Repouso	positivo	7	12	23	não	0	7
23	E	sangue	MVPré	positivo	49	6	27	sim	6	221
23	E	sangue	MVPré	positivo	66	7	20	sim	4	180
23	E	sangue	MVPós	positivo	67	16	46	sim	5	210
23	E	sangue	MVPós	positivo	85	11	48	sim	5	228
24	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
24	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
24	D	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
24	D	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
24	D	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
24	D	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
24	D	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
24	D	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
24	D	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
24	D	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
24	D	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0

APÊNDICE 3 - Planilha de coleta de dados dos exames de DTCC

continua

Paciente	ACM	Teste	Manobra	Resultado	MES	Primeiro MES	Último MES	Cortina	Duração cortina	MES final
24	D	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
24	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
24	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
24	E	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
24	E	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
24	E	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
24	E	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
24	E	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
24	E	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
24	E	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
24	E	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
24	E	sangue	MVPós	positivo	2	16	19	não	0	2
24	E	sangue	MVPós	positivo	2	15	17	não	0	2
26	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
26	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
26	D	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
26	D	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
26	D	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
26	D	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
26	D	sangue	Repouso	positivo	1	27	27	não	0	1
26	D	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
26	D	sangue	MVPré	positivo	2	17	17	não	0	2
26	D	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
26	D	sangue	MVPós	positivo	3	30	30	não	0	3
26	D	sangue	MVPós	positivo	2	24	53	não	0	2
26	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
26	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
26	E	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
26	E	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
26	E	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
26	E	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
26	E	sangue	Repouso	positivo	1	16	16	não	0	1
26	E	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
26	E	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
26	E	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
26	E	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
26	E	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
28	D	salina	Repouso	positivo	13	5	21	não	0	13
28	D	salina	Repouso	positivo	17	8	13	não	0	17
28	D	salina	MVPré	positivo	23	6	35	sim	3	109
28	D	salina	MVPré	positivo	25	5	32	sim	3	111
28	D	salina	MVPós	positivo	36	11	19	não	0	36
28	D	salina	MVPós	positivo	48	11	29	não	0	48
28	D	sangue	Repouso	positivo	37	6	22	não	0	37

APÊNDICE 3 - Planilha de coleta de dados dos exames de DTCC

continua

Paciente	ACM	Teste	Manobra	Resultado	MES	Primeiro MES	Último MES	Cortina	Duração cortina	MES final
28	D	sangue	Repouso	positivo	32	8	26	não	0	32
28	D	sangue	MVPré	positivo	48	5	20	sim	5	191
28	D	sangue	MVPré	positivo	47	3	45	sim	5	190
28	D	sangue	MVPós	positivo	95	5	18	não	0	95
28	D	sangue	MVPós	positivo	39	8	30	sim	4	153
28	E	salina	Repouso	positivo	35	5	17	não	0	35
28	E	salina	Repouso	positivo	29	8	32	não	0	29
28	E	salina	MVPré	positivo	29	6	25	sim	3	115
28	E	salina	MVPré	positivo	49	5	23	sim	3	135
28	E	salina	MVPós	positivo	57	11	36	não	0	57
28	E	salina	MVPós	positivo	69	11	28	não	0	69
28	E	sangue	Repouso	positivo	57	8	43	não	0	57
28	E	sangue	Repouso	positivo	71	8	55	não	0	71
28	E	sangue	MVPré	positivo	58	5	25	sim	5	201
28	E	sangue	MVPré	positivo	68	6	45	sim	5	211
28	E	sangue	MVPós	positivo	102	5	45	sim	1	131
28	E	sangue	MVPós	positivo	55	9	22	sim	4	169
30	D	salina	Repouso	positivo	1	21	21	não	0	1
30	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
30	D	salina	MVPré	positivo	10	7	23	não	0	10
30	D	salina	MVPré	positivo	9	7	11	não	0	9
30	D	salina	MVPós	positivo	47	14	41	não	0	47
30	D	salina	MVPós	positivo	47	13	40	não	0	47
30	D	sangue	Repouso	positivo	7	15	33	não	0	7
30	D	sangue	Repouso	positivo	7	23	29	não	0	7
30	D	sangue	MVPré	positivo	72	6	45	não	0	72
30	D	sangue	MVPré	positivo	106	7	50	não	0	106
30	D	sangue	MVPós	positivo	61	14	59	não	0	61
30	D	sangue	MVPós	positivo	65	5	24	não	0	65
30	E	salina	Repouso	positivo	1	28	28	não	0	1
30	E	salina	Repouso	positivo	1	26	26	não	0	1
30	E	salina	MVPré	positivo	3	8	15	não	0	3
30	E	salina	MVPré	positivo	9	6	13	não	0	9
30	E	salina	MVPós	positivo	16	14	28	não	0	16
30	E	salina	MVPós	positivo	9	13	18	não	0	9
30	E	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
30	E	sangue	Repouso	positivo	5	9	23	não	0	5
30	E	sangue	MVPré	positivo	25	6	33	não	0	25
30	E	sangue	MVPré	positivo	44	7	17	não	0	44
30	E	sangue	MVPós	positivo	29	14	27	não	0	29
30	E	sangue	MVPós	positivo	17	14	28	não	0	17
31	D	salina	Repouso	positivo	1	21	21	não	0	1
31	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
31	D	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0

APÊNDICE 3 - Planilha de coleta de dados dos exames de DTCC

continua

Paciente	ACM	Teste	Manobra	Resultado	MES	Primeiro MES	Último MES	Cortina	Duração cortina	MES final
31	D	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
31	D	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
31	D	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
31	D	sangue	Repouso	positivo	1	50	50	não	0	1
31	D	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
31	D	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
31	D	sangue	MVPré	positivo	1	35	35	não	0	1
31	D	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
31	D	sangue	MVPós	positivo	2	20	43	não	0	2
31	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
31	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
31	E	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
31	E	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
31	E	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
31	E	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
31	E	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
31	E	sangue	Repouso	positivo	2	11	16	não	0	2
31	E	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
31	E	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
31	E	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
31	E	sangue	MVPós	positivo	1	22	22	não	0	1
32	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
32	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
32	D	salina	MVPré	positivo	4	7	41	não	0	4
32	D	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
32	D	salina	MVPós	positivo	1	13	13	não	0	1
32	D	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
32	D	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
32	D	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
32	D	sangue	MVPré	positivo	4	8	9	não	0	4
32	D	sangue	MVPré	positivo	2	6	6	não	0	2
32	D	sangue	MVPós	positivo	1	11	11	não	0	1
32	D	sangue	MVPós	positivo	5	12	15	não	0	5
32	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
32	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
32	E	salina	MVPré	positivo	2	7	7	não	0	2
32	E	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
32	E	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
32	E	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
32	E	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
32	E	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
32	E	sangue	MVPré	positivo	1	8	8	não	0	1
32	E	sangue	MVPré	positivo	2	6	6	não	0	2
32	E	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0

APÊNDICE 3 - Planilha de coleta de dados dos exames de DTCC

continua

Paciente	ACM	Teste	Manobra	Resultado	MES	Primeiro MES	Último MES	Cortina	Duração cortina	MES final
32	E	sangue	MVPós	positivo	1	12	12	não	0	1
33	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
33	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
33	D	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
33	D	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
33	D	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
33	D	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
33	D	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
33	D	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
33	D	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
33	D	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
33	D	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
33	D	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
33	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
33	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
33	E	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
33	E	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
33	E	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
33	E	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
33	E	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
33	E	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
33	E	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
33	E	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
33	E	sangue	MVPós	positivo	1	13	13	não	0	1
33	E	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
34	D	salina	Repouso	positivo	1	16	16	não	0	1
34	D	salina	Repouso	positivo	2	10	12	não	0	2
34	D	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
34	D	salina	MVPré	positivo	2	9	17	não	0	2
34	D	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
34	D	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
34	D	sangue	Repouso	positivo	12	9	35	não	0	12
34	D	sangue	Repouso	positivo	3	26	54	não	0	3
34	D	sangue	MVPré	positivo	3	8	8	não	0	3
34	D	sangue	MVPré	positivo	2	9	50	não	0	2
34	D	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
34	D	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
34	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
34	E	salina	Repouso	positivo	1	10	10	não	0	1
34	E	salina	MVPré	positivo	1	24	24	não	0	1
34	E	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
34	E	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
34	E	salina	MVPós	positivo	1	16	16	não	0	1
34	E	sangue	Repouso	positivo	3	12	17	não	0	3

APÊNDICE 3 - Planilha de coleta de dados dos exames de DTCC

continua

Paciente	ACM	Teste	Manobra	Resultado	MES	Primeiro MES	Último MES	Cortina	Duração cortina	MES final
34	E	sangue	Repouso	positivo	5	13	40	não	0	5
34	E	sangue	MVPré	positivo	2	15	34	não	0	2
34	E	sangue	MVPré	positivo	4	17	36	não	0	4
34	E	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
34	E	sangue	MVPós	positivo	2	14	19	não	0	2
35	D	salina	Repouso	positivo	7	11	22	não	0	7
35	D	salina	Repouso	positivo	11	9	31	não	0	11
35	D	salina	MVPré	positivo	22	7	39	não	0	22
35	D	salina	MVPré	positivo	43	7	27	não	0	43
35	D	salina	MVPós	positivo	41	14	33	não	0	41
35	D	salina	MVPós	positivo	62	14	18	não	0	62
35	D	sangue	Repouso	positivo	20	9	24	não	0	20
35	D	sangue	Repouso	positivo	27	9	55	não	0	27
35	D	sangue	MVPré	positivo	30	6	42	sim	2	87
35	D	sangue	MVPré	positivo	69	7	46	não	0	69
35	D	sangue	MVPós	positivo	43	10	21	não	0	43
35	D	sangue	MVPós	positivo	44	14	52	não	0	44
35	E	salina	Repouso	positivo	14	15	38	não	0	14
35	E	salina	Repouso	positivo	6	10	20	não	0	6
35	E	salina	MVPré	positivo	27	7	51	não	0	27
35	E	salina	MVPré	positivo	50	7	15	não	0	50
35	E	salina	MVPós	positivo	40	14	27	não	0	40
35	E	salina	MVPós	positivo	70	14	18	não	0	70
35	E	sangue	Repouso	positivo	20	8	27	não	0	20
35	E	sangue	Repouso	positivo	29	9	50	não	0	29
35	E	sangue	MVPré	positivo	33	6	18	sim	2	90
35	E	sangue	MVPré	positivo	89	7	45	não	0	89
35	E	sangue	MVPós	positivo	64	13	27	não	0	64
35	E	sangue	MVPós	positivo	64	13	24	não	0	64
36	D	salina	Repouso	positivo	1	25	25	não	0	1
36	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
36	D	salina	MVPré	positivo	3	8	12	não	0	3
36	D	salina	MVPré	positivo	4	6	11	não	0	4
36	D	salina	MVPós	positivo	1	15	15	não	0	1
36	D	salina	MVPós	positivo	1	7	7	não	0	1
36	D	sangue	Repouso	positivo	3	13	15	não	0	3
36	D	sangue	Repouso	positivo	5	8	9	não	0	5
36	D	sangue	MVPré	positivo	16	8	20	não	0	16
36	D	sangue	MVPré	positivo	13	9	18	não	0	13
36	D	sangue	MVPós	positivo	9	13	31	não	0	9
36	D	sangue	MVPós	positivo	1	16	16	não	0	1
36	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
36	E	salina	Repouso	positivo	4	13	42	não	0	4
36	E	salina	MVPré	positivo	13	7	23	não	0	13

APÊNDICE 3 - Planilha de coleta de dados dos exames de DTCC

continua

Paciente	ACM	Teste	Manobra	Resultado	MES	Primeiro MES	Último MES	Cortina	Duração cortina	MES final
36	E	salina	MVPré	positivo	13	6	10	não	0	13
36	E	salina	MVPós	positivo	7	14	21	não	0	7
36	E	salina	MVPós	positivo	3	11	16	não	0	3
36	E	sangue	Repouso	positivo	8	12	27	não	0	8
36	E	sangue	Repouso	positivo	9	11	40	não	0	9
36	E	sangue	MVPré	positivo	37	8	14	não	0	37
36	E	sangue	MVPré	positivo	50	6	37	não	0	50
36	E	sangue	MVPós	positivo	19	13	19	não	0	19
36	E	sangue	MVPós	positivo	5	7	16	não	0	5
37	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
37	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
37	D	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
37	D	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
37	D	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
37	D	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
37	D	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
37	D	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
37	D	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
37	D	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
37	D	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
37	D	sangue	MVPós	positivo	1	21	21	não	0	1
37	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
37	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
37	E	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
37	E	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
37	E	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
37	E	salina	MVPós	positivo	1	27	27	não	0	1
37	E	sangue	Repouso	positivo	1	37	37	não	0	1
37	E	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
37	E	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
37	E	sangue	MVPré	positivo	1	35	35	não	0	1
37	E	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
37	E	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
40	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
40	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
40	D	salina	MVPré	positivo	1	10	10	não	0	1
40	D	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
40	D	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
40	D	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
40	D	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
40	D	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
40	D	sangue	MVPré	positivo	1	9	9	não	0	1
40	D	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
40	D	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0

APÊNDICE 3 - Planilha de coleta de dados dos exames de DTCC

continua

Paciente	ACM	Teste	Manobra	Resultado	MES	Primeiro MES	Último MES	Cortina	Duração cortina	MES final
40	D	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
40	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
40	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
40	E	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
40	E	salina	MVPré	positivo	2	8	8	não	0	2
40	E	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
40	E	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
40	E	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
40	E	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
40	E	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
40	E	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
40	E	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
40	E	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
41	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
41	D	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
41	D	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
41	D	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
41	D	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
41	D	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
41	D	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
41	D	sangue	Repouso	positivo	1	35	35	não	0	1
41	D	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
41	D	sangue	MVPré	positivo	1	11	11	não	0	1
41	D	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
41	D	sangue	MVPós	positivo	1	16	16	não	0	1
41	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
41	E	salina	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
41	E	salina	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
41	E	salina	MVPré	positivo	2	8	13	não	0	2
41	E	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
41	E	salina	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
41	E	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
41	E	sangue	Repouso	negativo	0	0	0	0	0	0
41	E	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
41	E	sangue	MVPré	negativo	0	0	0	0	0	0
41	E	sangue	MVPós	negativo	0	0	0	0	0	0
41	E	sangue	MVPós	positivo	4	4	14	não	0	4
42	D	salina	Repouso	positivo	76	4	20	não	0	76
42	D	salina	Repouso	positivo	106	6	45	sim	3	192
42	D	salina	MVPré	positivo	61	6	21	sim	7	261
42	D	salina	MVPré	positivo	53	6	44	sim	6	225
42	D	salina	MVPós	positivo	66	11	35	sim	3	152
42	D	salina	MVPós	positivo	95	5	25	sim	5	238
42	D	sangue	Repouso	positivo	78	6	60	sim	12	421

APÊNDICE 3 - Planilha de coleta de dados dos exames de DTCc

Paciente	ACM	Teste	Manobra	Resultado	MES	Primeiro MES	Último MES	Cortina	Duração cortina	MES final
42	D	sangue	Repouso	positivo	90	6	57	sim	14	490
42	D	sangue	MVPré	positivo	110	6	60	sim	12	453
42	D	sangue	MVPré	positivo	174	5	55	sim	13	546
42	D	sangue	MVPós	positivo	155	7	52	sim	7	355
42	D	sangue	MVPós	positivo	220	7	60	sim	7	420
42	E	salina	Repouso	positivo	61	4	30	não	0	61
42	E	salina	Repouso	positivo	100	6	45	sim	5	243
42	E	salina	MVPré	positivo	98	6	26	sim	7	298
42	E	salina	MVPré	positivo	59	6	37	sim	6	231
42	E	salina	MVPós	positivo	34	11	23	sim	3	120
42	E	salina	MVPós	positivo	63	5	28	sim	4	177
42	E	sangue	Repouso	positivo	150	6	60	sim	10	436
42	E	sangue	Repouso	positivo	148	6	45	sim	12	491
42	E	sangue	MVPré	positivo	69	6	60	sim	10	355
42	E	sangue	MVPré	positivo	127	5	55	sim	10	413
42	E	sangue	MVPós	positivo	146	7	50	sim	5	289
42	E	sangue	MVPós	positivo	186	7	60	sim	6	358

NOTA: ACM: artéria cerebral média; D: direita; E: esquerda; Salina: solução salina agitada; Sangue: solução salina agitada com sangue; Repouso: exame realizado em repouso; MVPre: exame realizado com manobra de Valsalva prévia a injeção da solução contrastante; MVPos: exame realizado com manobra de Valsalva posterior; negativo: teste com resultado; positivo: teste com resultado positivo; MES: microêmbolos; nesta planilha não estão incluídos os pacientes com todos os testes negativos com ambas as soluções contrastantes (pacientes: 4, 5, 9, 11, 15, 17, 18, 25, 27, 29, 38, 39).

ARTIGOS

Saline versus saline with blood as a contrast agent for right-to-left shunt diagnosis by transcranial Doppler: Is there a significant difference? [Lange et al., 2010b].

Clinical Investigative Study

Saline versus Saline with Blood as a Contrast Agent for Right-to-left Shunt Diagnosis by Transcranial Doppler: Is There a Significant Difference?

Marcos Christiano Lange, MD, Viviane Flumignan Zétola, MD, Élcio J Piovesan, MD, Lineu César Werneck, MD

From the Neurology Division, Internal Medicine Department, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil.

ABSTRACT

BACKGROUND AND PURPOSE

Agitated saline solution (AS) is the contrast agent (CA) of choice for the diagnosis of right-to-left shunt (RLS). The aim of this study was to compare AS to AS with blood (ASb) in the diagnosis and quantification of RLS by contrast-enhanced transcranial Doppler (cTCD).

METHODS

Forty-two patients were evaluated for RLS in both of the middle cerebral arteries (MCA) by cTCD. Both AS and ASb were used as CAs while the patient breathed spontaneously and during two different moments of a Valsalva maneuver. Embolus track (ET) counts were obtained from each MCA (MCA analysis) and from each patient (patient analysis).

RESULTS

In the MCA analysis, at least one ET was identified in 109 (43.2%) of the AS tests and 136 (54%) of the ASb tests ($P = .016$). The ET counts were higher with ASb (78.0 ± 117.6) than with AS alone (46.9 ± 66.7 ; $P = .01$). In the patient analysis, at least one ET was identified in 62 (49.2%) of the AS tests and 77 (61.1%) of the ASb tests ($P = .057$). Similar ET counts were generated with both CA solutions.

CONCLUSIONS

These findings support the inclusion of ASb as an option for RLS diagnosis in selected patients.

Keywords: Diagnostic studies, paradoxical embolism, right-to-left shunt, transcranial Doppler ultrasound, contrast media.

Acceptance: Received April 14, 2010, and in revised form June 14, 2010. Accepted for publication July 15, 2010.

The authors do not have any disclosures related to this manuscript.

Correspondence: Address correspondence to Marcos Christiano Lange, Hospital de Clínicas, Serviço de Neurologia, Rua General Carneiro, 181— 4º andar, 80060-900—Curitiba, PR, Brazil. E-mail: lange@ufpr.br.

J Neuroimaging 2010;XX:1-4.
DOI: 10.1111/j.1552-6569.2010.00521.x

A paradoxical embolism is a recognized etiology of ischemic stroke in patients with specified features.¹ A right-to-left shunt (RLS) by emboli from the venous system crossing an abnormal arterial-venous communication to reach the arterial circulation is one such cause of a paradoxical embolism. This condition can be diagnosed by contrast-enhanced transcranial Doppler (cTCD), a reproducible method with both high sensitivity and high specificity that is typically used for the diagnosis of cardiac RLS.²⁻⁴

In order to screen for RLS using cTCD, the contrast agent (CA) must not cross the pulmonary capillary system. Many substances have been used for this purpose in the past, with few differences in sensitivity and specificity. Agitated saline solution (AS) has been frequently used. AS is a simple, cheap medium without side effects, and it was proposed as the solution of choice by a consensus meeting.² Previous publications used a small sample of the patient's own blood to obtain an agitated saline solution with blood (ASb) as a means of increasing the number of microbubbles generated.^{5,6} The aim of this study was to compare ASb to AS in the diagnosis and quantification of RLS by cTCD.

Patients and Methods

We evaluated 42 consecutive patients admitted to the Laboratory of Neurosonology for RLS diagnosis. All of the subjects gave their written and informed consent before evaluation. Clinical and neurological evaluations were done in all cases. All patients had normal cardiac evaluations based on clinical and complementary methods when considered necessary, and no patient had previously been submitted to any cardiac surgery. There were 32 patients with ischemic stroke, 5 with migraine with aura, and 5 with transitory ischemic attacks. The local ethics committee approved this study.

One author (MCL) performed the cTCD (Doppler-Box DWL, Singen, Germany) studies with the patient in a supine position in a temperature-controlled environment (24 to 28 °C). Two 2-MHz pulsed Doppler transducers were fixed with a head frame (DiaMon DWL, Singen, Germany) and used to insonate both middle cerebral artery (MCA) main stems concomitantly through the temporal window at a depth of 50 to 65 mm, using two spectral gates (bigate technique) 8 mm apart and the M-mode technique (32 sample gates per channel). A 256-point fast Fourier transform analysis was used. A small sample volume

8 mm in length with a low gain provided an optimal setting for embolus discrimination from the background spectrum.⁷ The bigate spectrogram and the M-mode were combined in each MCA to improve the sensitivity for embolus track (ET) identification.^{2,8-11} No attempt was made to differentiate pulmonary shunts from cardiac shunts.

All patients were submitted to three different methods in a randomized order, and each was repeated twice with AS and twice with ASb as follows: (1) CA infusion at rest (Resting Test); (2) Valsalva maneuver (VM) maintained for at least 10 seconds with CA infusion 5 seconds after the beginning of the VM (Previous VM Test); and (3) VM maintained for at least 5 seconds with CA infusion 5 seconds before the beginning of the VM (Posterior VM Test). The AS solution was generated by mixing 9 mL saline and 1 mL air, and the ASb solution was made by mixing 8 mL saline, 1 mL air, and 1 mL of the patient's blood. Before the infusion, the solutions were agitated by pushing the mixture between two 10-mL syringes 10 times through a three-way venous line.

Two syringes were connected through a three-way tap with an 18-gauge intravenous catheter inserted in the right antecubital superficial vein. The distance from the catheter to each of the syringes was less than 10 cm in length. All of the tests were recorded over 60 seconds with an interval of three minutes between the tests for posterior analysis.

The VM effectiveness was trained before the procedure and monitored by a 25% decrease of the MCA flow velocity as well as with the aid of a manometer connected to a tube with a mouthpiece. The subjects were instructed to maintain an expiratory pressure of 40 mm Hg. A small leak in the tubing prevented the subjects from maintaining the pressure by closing the glottis, and care was taken to avoid deep breathing before and after the release of the strain.¹²

The ET criteria were a unidirectional, typically visible and audible, short duration, high-intensity signal in the MCA Doppler flow spectrum and a positively sloped track in the M-mode image.^{2,9,11,13} The test was considered positive when at least one ET was detected on both of the spectral gate displays and there was a bright red color on the M-mode of at least one of the monitored MCAs. The ET test was not considered to be positive when an ET was observed only in the proximal spectral gate and when there was a bright blue color on the M-mode because these could represent an anterior cerebral artery ET. ET counts were obtained individually for each side, in an offline analysis, for exact comparison between both CAs in each MCA (MCA analysis). A second analysis was done based on the sum of the 2 MCAs in each patient (patient analysis), which was also determined during an offline analysis. The highest count obtained with AS and ASb in each method (resting test, previous VM test, and posterior VM test) was used for further analysis.⁷ For the MCA analysis, the studies were classified based on previous criteria: negative = no ET observed; grade I = 1–10 ETs and grade II > 10 ETs.⁴ For the patient analysis, the studies were classified based on other previous criteria: negative = no ET observed; grade I = 1–20 ETs and grade II > 20 ETs.²

In positive tests, the following characteristics were analyzed in both MCA and patient analyses. ET counts were obtained during an offline analysis. The latency time (LT), in seconds, was

defined as the interval between the CA injection and detection of the first ET. The duration time (DT), in seconds, of the ET passage after the CA injection was defined as the time between the first and last ET in each test. For tests with only one ET, the DT was set as one second.

The statistical analysis was performed with SPSS 12.0 software (SPSS Inc.). Statistical significance was assessed by a Student's *t*-test for the parametric variables, and the Chi-Square and Mann-Whitney tests were used for the non-parametric variables. Statistical significance was defined as $P < .05$.

Results

For the 42 patients evaluated, the mean age was 41.6 ± 11.9 years old, 52% were female, and a total of 504 MCAs were analyzed (252 with AS and 252 with ASb). None of the patients had any adverse events during or after the tests with either form of CA.

MCA Analysis

At least one ET was identified in 109 (43.2%) of the AS tests and in 136 (54%) of the ASb tests, which was a statistically significant difference ($P = .016$).

When comparing all positive MCA tests with AS ($n = 109$) to all positive MCA tests with ASb ($n = 136$), we observed that ASb generated higher ET counts (78.0 ± 117.6 vs 46.9 ± 66.7 , $P = .01$), longer LT (12.8 ± 8.0 vs 11.8 ± 6.7 , $P = .30$), and longer DT (19.3 ± 17.0 vs 13.3 ± 13.3 , $P = .002$) (Fig 1).

When evaluating the grade classification, we observed that ASb had 116 (46%) negative tests, 68 (27%) grade I tests, and 68 (27%) grade II tests. AS had 143 (56.8%) negative tests, 54 (21.4%) grade I tests, and 55 (21.8%) grade II tests. Compared to AS, ASb gave significantly higher grades of ET ($P = .01$).

Patient Analysis

When evaluating the sum of the two MCAs for each patient, AS identified at least one ET in 62 (49.2%) studies, and ASb identified ET in 77 (61.1%) studies, which was not a statistically significant difference ($P = .057$).

When comparing all positive tests with AS ($n = 62$) to all positive MCA tests with ASb ($n = 77$), we observed that ASb generated similar ET counts (137.8 ± 226.4 vs 82.4 ± 128.4 , $P = .07$) and LT (12.1 ± 7.6 vs 11.8 ± 7.0 , $P = .80$), with a longer DT (20.0 ± 17.4 vs 14.4 ± 14.2 , $P = .03$) (Fig 1).

When evaluating the grade classification, we observed that ASb had 49 (38.9%) negative tests, 43 (34.1%) grade I tests, and 34 (27%) grade II tests. AS had 64 (50.8%) negative tests, 35 (27.8%) grade I tests, and 27 (21.4%) grade II tests. Relative to AS, ASb gave higher grades of ET, though this difference was not significant ($P = .07$).

Discussion

This study demonstrated that in a select group of patients with clinical indications of RLS, ASb generated more positive tests with higher grades and longer ET durations than AS alone when MCAs were considered independently. However, this

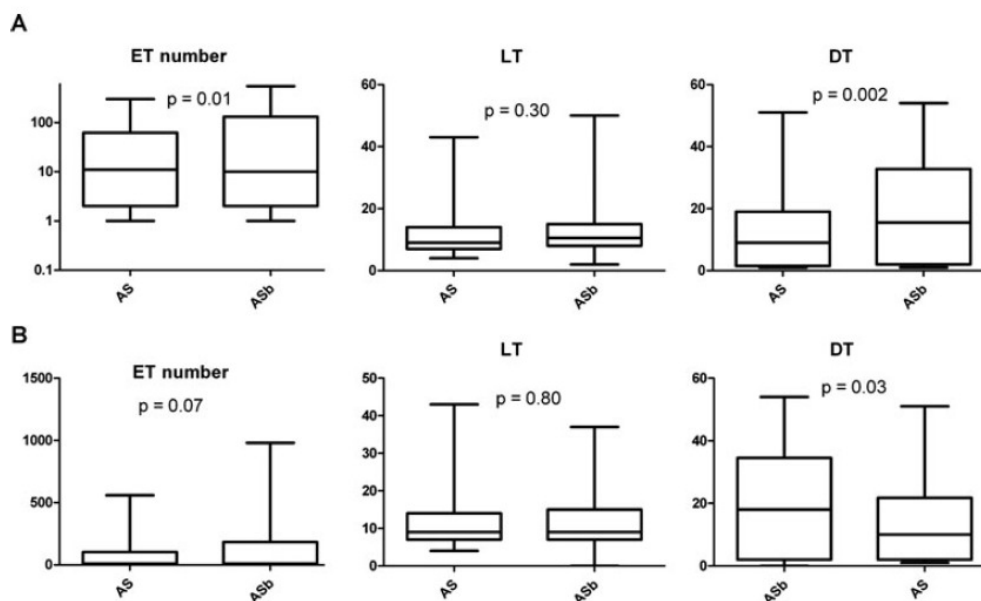


Fig 1. Comparison of the AS and ASb solutions based on ET count, LT, and DT for MCA analysis (A) and for patient analysis (B). Abbreviations: AS = agitated saline solution; ASb = agitated saline with blood solution; ET count = emboli track number; LT = latency time; DT = duration time. Statistical significance was assessed by a Student's *t*-test for all variables.

distinction did not persist at the individual patient level, as no difference in RLS diagnosis was noted when blood was added to the saline solution.

Previous studies demonstrated that combining the patient's blood with the CA increased the number of microbubbles, which maintained a constant size during visualization by a hemocytometer.⁶ This feature might increase passage of the ETs by cTCD in patients with RLS. In this study, however, similar numbers of positive tests were observed with ASb and AS solutions.

Other substances (oxypolygelatin, gelatin, and galactose-based) have demonstrated a similar specificity and sensitivity for RLS diagnosis.^{8,14,15} Droste et al demonstrated that a galactose-based CA identified a higher number of bubbles with greater bubble durability as compared to the same volume of AS.^{8,16} This was probably due to the fact that the galactose-based CA generates a higher number of stable microbubbles than AS alone.⁷ In this study, ASb demonstrated a similar superiority over AS in terms of durability and number of bubbles identified for each MCA, but this did not extend to the number of ETs in the patient analysis, except that they appeared more stable according to the DT results.

The advantage of AS, as compared to other previously evaluated CAs, is its low cost and broad availability in underfunded health systems.⁸ Addition of the patient's own blood to the AS is inexpensive, safe, and allows identification of a higher number of bubbles compared to AS alone, as presented here and previously demonstrated *in vitro*.⁶ This technique is available in all countries and might be as reliable as galactose-based CA.

Nonetheless, to our knowledge, this is the first study to systematically compare the AS and ASb methods.

In accordance with previous studies, our study was done with M-mode to improve the detection of ET for RLS diagnosis. A combination of two techniques (M-mode and bigate spectrogram) was used to confirm that the ET was indeed passing through the MCA.^{10,11} These new technologies must be reviewed by an appropriate consensus committee to improve the diagnosis of RLS by cTCD.

This study had several limitations. The number of ETs showed substantial variability with both CA techniques, probably because we selected consecutive patients and analyzed small and large shunts, independent of their etiology. Contrast-enhanced transesophageal echocardiography (cTEE) for cardiac shunts and other methods for extracardiac shunts were not performed in our study, which might have limited the etiological diagnosis of RLS. However, our study was designed to compare techniques, in which each patient served as his or her own control, and not as a tool for etiological diagnosis of RLS. In a preliminary study, Lange et al demonstrated that a standardized cTCD protocol had higher sensitivity and specificity for RLS diagnosis compared to cTEE.⁴

We did not evaluate either the size or the number of microbubbles generated by hemocytometry in either of the CAs, as these were previously reported by other authors.⁶

In conclusion, ASb generated a similar number of bubbles and a longer ET duration compared to the AS solution, and is thus a safe and effective CA for the screening of RLS by cTCD. In addition, a new international consensus involving ASb and

new TCD techniques should be proposed for the diagnosis of RLS.

No funding sources supported the current work.

References

1. Ueno Y, Iguchi Y, Inoue T, et al. Paradoxical brain embolism may not be uncommon-prospective study in acute ischemic stroke. *J Neurol* 2007;254:763-766.
2. Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:490-496.
3. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, et al. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;62:1468-1481.
4. Lange MC, Zetola VF, de Souza AM, et al. Transcranial Doppler for patent foramen ovale screening: is there a good correlation with transesophageal echocardiography? *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:785-789.
5. Teague SM, Sharma MK. Detection of paradoxical cerebral echo contrast embolization by transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 1991;22:740-745.
6. Sastry S, Daly K, Chengodu T, et al. Is transcranial Doppler for the detection of venous-to-arterial circulation shunts reproducible? *Cerebrovasc Dis* 2007;23:424-429.
7. Droste DW, Reisener M, Kemeny V, et al. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. Reproducibility, comparison of 2 agents, and distribution of microemboli. *Stroke* 1999;30:1014-1018.
8. Droste DW, Lakemeier S, Wichter T, et al. Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke* 2002;33:2211-2216.
9. Moehring MA, Spencer MP. Power M-mode Doppler (PMD) for observing cerebral blood flow and tracking emboli. *Ultrasound Med Biol* 2002;28:49-57.
10. Spencer MP, Moehring MA, Jesurum J, et al. Power m-mode transcranial Doppler for diagnosis of patent foramen oval and assessing transcatheter closure. *J Neuroimaging* 2004;14:342-349.
11. Saqqur M, Dean N, Schebel M, et al. Improved detection of microbubble signals using power M-mode Doppler. *Stroke* 2004;35:14-17.
12. Pott F, van Lieshout JJ, Ide K, et al. Middle cerebral artery blood velocity during a valsalva maneuver in the standing position. *J Appl Physiol* 2000;88:1545-1550.
13. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, et al. Consensus on microembolus detection by TCD. International consensus group on microembolus detection. *Stroke* 1998;29:725-729.
14. Job FP, Ringelstein EB, Grafen Y, et al. Comparison of transcranial contrast Doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients. *Am J Cardiol* 1994;74:381-384.
15. Karnik R, Stöcklberger C, Valentin A, et al. Detection of patent foramen ovale by transcranial contrast Doppler ultrasound. *Am J Cardiol* 1992;69:560-562.
16. Droste DW, Kriete JU, Stypmann J, et al. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: comparison of different procedures and different contrast agents. *Stroke* 1999;30:1827-1832.

Valsalva maneuver procedures in the diagnosis of right-to-left shunt by contrast-enhanced transcranial Doppler using agitated saline solution with blood as a contrast agent [Lange et al., 2010c].

Article

Arq Neuropsiquiatr 2010;68(3):410-413

Valsalva maneuver procedures in the diagnosis of right-to-left shunt by contrast-enhanced transcranial doppler using agitated saline solution with blood as a contrast agent

Marcos Christiano Lange, Viviane Flumignan Zétola,
Elcio Juliano Piovesan, Lineu César Werneck

ABSTRACT

Objective: To compare two different timings for the performance of the Valsalva maneuver (VM) using an infusion of agitated saline solution with blood as contrast agent (CA) to right-to-left shunt (RLS) screening. **Method:** 42 patients were submitted to a standardized contrast-enhanced transcranial doppler (cTCD) to screen for right-to-left shunt (RLS). cTCD technique was done with two different moments of the VM: (1) the CA injection during the VM (CAduringVM test); (2) the CA injection before the VM (CApreVM test). **Results:** Positive MCA tests were observed in 47 (56%) CAduringVM tests and in 50 (59.5%) CApreVM tests, $p=0.64$. There was an almost perfect agreement for the positive tests between the CAduringVM and CApreVM test, $r_s=0.829$ (95% CI 0.61-1.00, $p<0.001$). **Conclusion:** The present study demonstrates that there is no significant difference in the results of RLS screening by cTCD when two different moments of VM were done.

Key words: contrast media, paradoxical embolism, microbubbles, transcranial doppler, ultrasonography, Valsalva maneuver.

Manobra de Valsalva no diagnóstico de embolia paradoxal pelo doppler transcraniano contrastado com o uso de solução salina agitada associada a sangue como meio de contraste

RESUMO

Objetivo: Comparar dois momentos diferentes da manobra de Valsalva (MV) com o uso de solução salina com sangue como meio de contraste (MC) para investigação de embolia paradoxal (EP). **Método:** 42 pacientes foram submetidos a protocolo padronizado de DTCC com a MV em dois momentos diferentes: (1) injeção do MC durante a MV (teste ACduranteMV); (2) injeção de MC antes da MV (teste ACpreMV). **Resultados:** Exames positivos foram observados em 47 (56%) ACduranteMV e 50 (59.5%) testes ACpreMV, $p=0.64$. Houve uma correlação quase perfeita entre ambos os testes, $r_s=0.829$ (95% CI 0.61-1.00, $p<0.001$). **Conclusão:** O presente estudo demonstra que não existe diferença significativa na positividade de EP pelo DTCC quando são comparados dois momentos diferentes da MV.

Palavras-chave: meios de contraste, embolia paradoxal, microbolhas, doppler transcraniano, ultra-som, manobra de Valsalva.

Correspondence

Marcos Christiano Lange
Hospital de Clínicas
Serviço de Neurologia
Rua General Carneiro 181 / 4º andar
80060-900 Curitiba PR - Brasil
E-mail: lange@ufpr.br

Received 20 May 2009
Received in final form 2 September 2009
Accepted 8 September 2009

Contrast-enhanced transcranial doppler (cTCD) is a reliable and reproducible screening method for right-to-left shunt (RLS) diagnosis^{1,2}. The Valsalva maneuver (VM) increases the positive results of standardized cTCD studies by 45% by increas-

Cerebrovascular Diseases Unit, Neurology Division, Internal Medicine Department, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba PR, Brazil.

ing the right atrial pressure to facilitate or reveal an intermittent RLS via a patent foramen ovale (PFO)^{2,3}.

Previous studies have demonstrated that the ideal time to perform the VM is five seconds after contrast agent (CA) infusion, but these studies were done preferentially with agitated saline solution (AS) or a galactose-based CA^{3,4}. Studies used a small sample of a patient's own blood to obtain an agitated saline solution with blood (ASb) as a means of increasing the number of microbubbles (MBs) generated compared to AS⁵.

The aim of this study was to compare two different timings of the VM with the infusion of ASb as a CA.

METHOD

We evaluated 42 patients in the Laboratory of Neurosonology for RLS diagnosis. All of the subjects gave their written informed consent. Clinical and neurological evaluations were done in all of the cases and none patient had an extracranial or an intracranial stenosis evaluated by ultrasonography. There were 32 patients with ischemic stroke, 5 with transitory ischemic attacks, and 5 with migraine with aura. The local ethics committee approved this study.

The cTCD (doppler-Box DWL, Singen, Germany) procedures were performed with the patients in a supine position. Two 2-MHz pulsed doppler transducers were fixed with a head frame (DiaMon DWL, Singen, Germany) and insonated both middle cerebral artery (MCA) main stems through the temporal window at a depth of 50 to 65 mm to capture a small sample volume of 8 mm in length with two spectral gates 8 mm apart and the M-mode (32 sample gates in each channel). A 256-point fast Fourier transform analysis was used.

The CA was composed of a mixture of 8 mL saline, 1 mL air, and 1 mL of the patient's blood. Before the infusion, the solution was prepared by agitating the mixture between two 10 mL syringes 10 times through a three-way tap connected to an 18 gauge intravenous catheter inserted in a right antecubital superficial vein. The distance from the catheter to the syringes was less than 10 cm. The CA was injected in 5 seconds into the antecubital vein.

All of the patients were submitted to two different methods, and each was repeated twice with the ASb: [1] the VM was maintained for at least 10 seconds, with the CA infusion five seconds after the beginning of the VM (CA during VM test); [2] the VM was maintained for at least five seconds, with the CA infusion five seconds before the beginning of the VM (CA preVM test).

The VM effectiveness was monitored by a 25% decrease in the MCA flow velocity and a mouthpiece connected to a manometer. The subjects were trained before the tests, and they were instructed to maintain an expiratory pressure of 40 mmHg. A small leak in the tubing

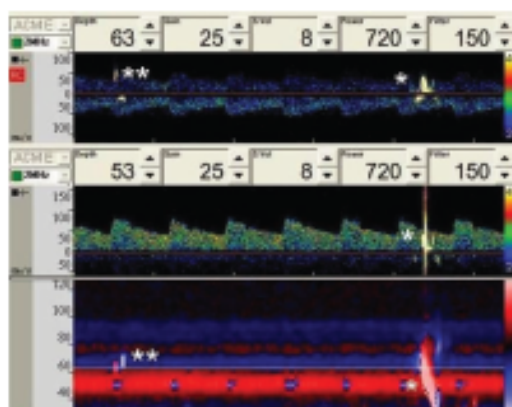


Fig 1. A positive embolus track (ET) (*) in the left middle cerebral artery is visualized in both spectral gates (depth=63 mm and 53 mm) and the M-mode, and an anterior cerebral artery ET (**) is visualized only on the proximal spectral gate (depth=63 mm) and the M-mode.

prevented the subjects from maintaining the pressure by closing the glottis, and care was taken to prevent deep breathing before and after the release of the strain⁶.

All of the tests were 60 seconds in duration, and they were recorded for later interpretation and quantification offline. There was an interval of three minutes between each of the tests.

A test was considered positive when at least one embolus track (ET) with previously defined criteria was detected on both of the spectral gates displays and the M-mode of at least one of the monitored MCAs^{3,7}. The ET criteria were a unidirectional, typically visible and audible, short duration, high-intensity signal within the doppler flow spectrum with a movement toward the MCA as time progresses and a positively-sloped track in the M-mode image (Fig 1)^{3,7-9}.

The ET counts were obtained individually for each MCA during an offline analysis. The highest count obtained with ASb in each VM procedure was considered for analysis. The studies were classified based on previous criteria and defined as: negative=no ET observed; grade I=1-10 ETs, and grade II>10 ETs³.

The latency time, in seconds, between the CA injection and the detection of the first ET were analyzed in each MCA. The duration, in seconds, of the ET passage after the CA injection was evaluated in all of the tests by measuring the time between the first and the last ET in each of the MCAs tested.

The statistical analyses were performed with SPSS 12.0 software (SPSS Inc.). Statistical significance was assessed by a Student's t-test for the parametric variables, and the Chi-square and Mann-Whitney tests were used for the non-parametric variables. The degree of agree-

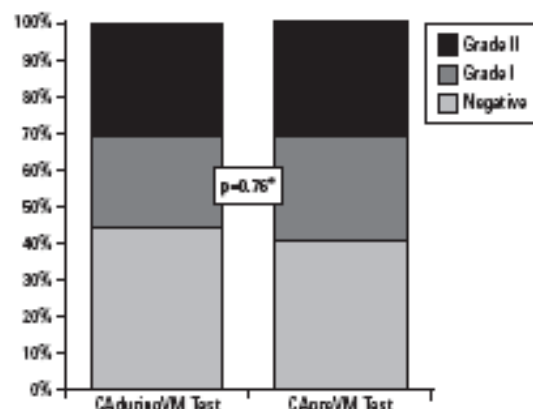


Fig 2. Comparison of two different Valsalva maneuver procedures (CAduringVM test versus CApreVM test) based on microbubble grade (*Mann-Whitney test). Significance $p < 0.05$.

ment for a positive test (≥ 1 MB) was tested with the kappa test for agreement. Statistical significance was determined at $p < 0.05$.

RESULTS

For the 42 patients evaluated, the mean age was 41.6 ± 11.9 years old, 52% were female, and a total of 84 MCA tests with the CAduringVM test and 84 MCA tests with the CApreVM test, none of the patients had any adverse events during or after the tests. From all patients evaluated, 28 presented at least one positive CAduringVM test and 27 presented at least one CApreVM test positive ($p = 0.893$).

Positive tests were observed in 47 (56%) of the CAduringVM tests and in 50 (59.5%) of the CApreVM test ($p = 0.64$). Only two tests were positive with the CAduringVM test and negative with the CApreVM test, while five tests were positive with the CApreVM test and negative with the CAduringVM test. There was an almost perfect agreement for positivity between the CAduringVM test and the CApreVM test, with a correlation $r_s = 0.829$ (95% CI 0.61-1.00, $p < 0.001$). The ET grades were similar in both groups: the CAduringVM test demonstrated 37 (44%) negative, 21 (25%) grade I, and 26 (31%) grade II tests, and the CApreVM test demonstrated 34 (40.5%) negative, 24 (28.6%) grade I, and 26 (31%) grade II tests ($p = 0.76$) (Fig 2).

The mean number of ET (97.7 ± 125.6 in the CAduringVM test versus 77.3 ± 111.2 in the CApreVM test, $p = 0.40$), the latency time in seconds (10.6 ± 9.0 in the CAduringVM test versus 13.5 ± 5.3 in the CApreVM test, $p = 0.56$), and the duration time of the ET passage in seconds (18.0 ± 16.8 in the CAduringVM test versus 17.9 ± 16.5 in the CApreVM test, $p = 0.98$) were similar in both groups.

DISCUSSION

The present study demonstrated that the timing of the VM made no difference when ASb was used as the CA for RLS screening by cTCD. The mean number of ET, the latency time, and the duration did not differ based on the timing of the VM.

Previous studies with different CAs demonstrated that CA infusion during the VM and before the VM showed good sensitivity values compared to contrast-enhanced transesophageal echocardiography (cTEE) for RLS diagnosis, preferentially for PFO diagnosis^{1-4,30}. An international consensus suggested that the VM should start five seconds after the beginning of the CA injection and should be maintained for at least five seconds¹. This procedure was done in the current study (CApreVM test), and the results demonstrated an almost perfect agreement compared to the CA injection during the VM (CAduringVM test) for positivity of RLS with ASb.

Droste et al. demonstrated that at least two different moments of VM must be done if the first procedure was negative⁴, these results were confirmed by other studies during the PFO diagnosis³¹. In the current study, it was observed that a different procedure changed seven MCA results: two that were negative with the CApreVM test and became positive with the CAduringVM test; five that were negative with the CAduringVM test changed to positive with the CApreVM test.

This study has some limitations. The patients were not submitted to PFO diagnosis by cTEE to identify the sensitivity and specificity for cardiac RLS by this technique. In a previous study, we demonstrated that standardized cTCD is a good method for RLS screening³. Another limitation was the use of only ASb; the results could be different with other CA, and until now, no previous comparative analysis has been done. We recently demonstrated that ASb is as good as AS for RLS screening by cTCD (unpublished data).

In conclusion, we agree that the VM procedure used in the current consensus for the diagnosis of RLS by cTCD can be accepted when ASb is used as the CA, but if a negative result is observed, the patient should be submitted to a different protocol with a different timing of the VM, which could involve CA injection during VM (CA during VM test).

REFERENCES

1. Jausi M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:490-496.
2. Langa MC, Zetola VF, Souza AM, et al. Transcranial doppler for patent foramen ovale screening: Is there a good correlation with transesophageal echocardiography? *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:785-789.
3. Schwarze JJ, Sander D, Kukla C, Wittich J, Babikian V, Klingenhöfer J. Methodological parameters influence the detection of right-to-left shunts by contrast transcranial doppler. *Stroke* 1999;30:1234-1239.
4. Droste DW, Silling K, Stypmann J, et al. Contrast transcranial doppler ultra-

- sound in the detection of right-to-left shunts: time window and threshold in microbubble numbers. *Stroke* 2000;31:1640-1645.
5. Sashty S, Daly K, Chengodu T, McCollum C. Is transcranial doppler for the detection of venous-to-arterial circulation shunts reproducible? *Cerebrovasc Dis* 2007;23:404-409.
 6. Pott F, van Lieshout JJ, Ide K, Madsen P, Secher NH. Middle cerebral artery blood velocity during a Valsalva maneuver in the standing position. *J Appl Physiol* 2000;88:1545-1550.
 7. Moehring MA, Spencer MP. Power m-mode doppler (PMD) for observing cerebral blood flow and tracking emboli. *Ultrasound Med Biol* 2002;38:49-57.
 8. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, et al. Consensus on microembolus detection by transcranial doppler ultrasound. *Stroke* 1998;29:725-729.
 9. Saqqur M, Dean N, Schabel M, et al. Improved detection of microbubble signals using power m-mode doppler. *Stroke* 2004;35:14-17.
 10. Zanette EM, Mancini G, De Castro S, Solero M, Carboni D, Chiarotti F. Patent foramen ovale and transcranial doppler: comparison of different procedures. *Stroke* 1996;27:2251-2255.
 11. Bickel A, Malthöfer C, Hitz MJ, Hademann J. A modified Valsalva maneuver increases the detection rate of patent foramen ovale in transcranial sonography. *Clin Neurophysiol* 2007;118:16-17.

Intracranial emboli characteristics in PFO patients. A comparison between positive and negative PFO by transesophageal echocardiography. The rule of nine [Lange et al., 2010d].



Intracranial embolism characteristics in PFO patients: A comparison between positive and negative PFO by transesophageal echocardiography The rule of nine

Marcos Christiano Lange^{a,*}, Viviane Flumignan Zétola^a, Admar Moraes deSouza^b,
Felipe Matos Novak^a, Elcio Juliato Piovesan^a, Lineu César Werneck^a

^a Cerebrovascular Diseases Unit, Neurology Division, Internal Medicine Department, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil

^b Echocardiography Division, Internal Medicine Department, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 September 2009

Received in revised form 16 January 2010

Accepted 2 February 2010

Available online 2 April 2010

Keywords:

Diagnostic studies

Patent foramen ovale

Transcranial Doppler ultrasound

Transesophageal echocardiography

Stroke

Paradoxical embolism

ABSTRACT

Background and purpose: Patent foramen ovale (PFO) can be diagnosed by contrast-enhanced transcranial Doppler (cTCD), but no definitive criteria exist to correlate the results obtained from cTCD with diagnoses of PFO obtained by contrast-enhanced transesophageal echocardiography (cTEE). The aim of the present study was to analyze markers in the positive RLS by cTCD that confirm the PFO by cTEE.

Methods: Twenty-six stroke patients who had previously submitted to cTEE, 16 with PFO (PFO group) and 10 without PFO (no-PFO group), were evaluated for three markers based on a positive cTCD test. The number of microembolic signs (MES), the latency time (LT) to the first MES and the duration time (DT) of MES were evaluated to look for a difference between the PFO and no-PFO group.

Results: The PFO group had higher MES (80.9 ± 124.5 vs. 10.2 ± 25.6 , $p < 0.001$), shorter LT (12.5 ± 6.6 vs. 16.2 ± 5.1 , $p = 0.02$) and longer DT (21.4 ± 17.4 vs. 11.7 ± 12.5 , $p = 0.013$) compared with the no-PFO group. Considering only MCA tests with more than 9 MES and LT shorter than 9 s, 30% of patients from the PFO group had positive tests compared with no patients from the no-PFO group. This cutoff demonstrates a specificity and positive predictive value of 100%.

Conclusions: The rule of nine (>9 MES and LT <9 s) for cTCD can be considered a marker for PFO diagnosis by cTEE.

© 2010 Published by Elsevier B.V.

1. Introduction

Contrast-enhanced transcranial Doppler (cTCD) is a screening method for the diagnosis of patent foramen ovale (PFO), with a high sensitivity and specificity compared with contrast-enhanced transesophageal echocardiography (cTEE). To date, no definitive criteria have been established to identify the positive cTCD results that confirm with certainty a positive PFO by cTEE [1]. The aim of the present study was to analyze characteristics in positive RLS by cTCD in patients previously submitted to cTEE and compare those with cTEE-diagnosed PFO versus those without PFO to find a marker that could represent a cutoff for PFO diagnosis.

2. Patients and methods

Twenty-six consecutive stroke patients with positive RLS by cTCD that were previously subjected to cTEE were evaluated. All of the

subjects gave their written and informed consent before evaluation. Previous cardiac evaluation with electrocardiography, transthoracic and transesophageal echocardiography demonstrated normal sinus rhythm and normal structural findings in all patients evaluated. The local ethics committee approved this study. All patients underwent clinical and neurological evaluations. To be included in the current study, the patient was required to be able to correctly perform the Valsalva maneuver (VM) during the cTEE and cTCD as described subsequently; all the patients also were required to have a bilateral temporal window for cTCD analysis, an adequate right antecubital superficial vein for contrast infusion and be able to tolerate the cTEE. The patients were separated into two groups based on the presence (PFO group) or absence (no-PFO group) of PFO by cTEE.

The cTEE protocol was carried out by an experienced professional (AMS) using a Hewlett Packard Sonos-5500 (USA) imaging system and a 5 MHz wide-band multiplane transducer. Patients were examined in a fasting state and received only local pharyngeal anesthesia. The contrast agent (CA) consisted of 10 ml air-mixed saline solution (9 ml of normal saline solution + 1 ml of air) injected as a bolus into a large antecubital vein during resting and after VM. Patients were trained to perform the VM, for the duration of 5 s, before the procedure. The effectiveness of the VM was verified by observing

* Corresponding author. Hospital de Clínicas, Serviço de Neurologia, Rua General Carneiro 181, 4º andar, 80060-900, Curitiba PR, Brazil. Tel.: +55 4132529931; fax: +55 41 32647500.

E-mail address: lange@ufpr.br (M.C. Lange).

Table 1
Demographic variables in all studied patients and in each group separately.

	Total group	PFO group		No-PFO group		p
		n	%	n	%	
Number of patients	26	16	100	10	100	–
Number of tests done ^a	52	32	100	20	100	–
Age	40.80 ± 9.85	41.5 ± 8.93	–	39.9 ± 12.07	–	0.65
Cryptogenic stroke	18	12	75	6	60	0.35
TIA	4	3	18.75	1	10	0.50
Cortical symptoms	14	8	50	6	60	0.46
MCA stroke	19	12	75	7	70	0.56
Cigarette smokers	11	6	37.5	5	50	0.41
High blood pressure	13	7	43.75	6	60	0.42
Hypercholesterolemia	5	4	25	1	10	0.34
Migraine with aura	2	2	12.5	0	0	0.37

TIA: transient ischemic attack; MCA: middle cerebral artery.

^a Each MCA was evaluated independently.

the bulging of the interatrial septum into the left atrium. The presence of a PFO was assumed if at least one microbubble passed from the right to the left atrium on the first three cardiac cycles after contrast injection.

One author (MCL) blinded to the cTEE results performed the cTCD (Doppler-Box DWL, Singen, Germany) studies with the patient in a supine position in a controlled temperature environment (24 to 28 °C). Two 2-MHz pulsed Doppler transducers were fixed with a head frame (DiaMon DWL, Singen, Germany) and both middle cerebral artery (MCA) main stems were concomitantly insonated with the m-mode technique (32 sample gates in each channel) through the temporal window at a depth of 50 to 65 mm with two spectral gates (bigate technique) 8 mm apart. A 256-point fast Fourier transform analysis was used. A small sample volume of 8 mm in length with a low gain provided an optimal setting for embolus discrimination from the background spectrum [2]. The results from the bigate spectrogram and the m-mode test were combined in each MCA to improve the sensitivity for the identification of microembolic signs (MES) [3].

The cTCD protocol was based on previously published data with the CA infusion at rest (Resting Test) and with the VM (VM Test) [1]. The VM was maintained for at least 5 s, with CA infusion 5 s before the beginning of the VM. If this test was negative, a test with the VM maintained for at least 10 s with CA infusion 5 s after the beginning of the VM was performed. The CA was generated by a mixture of 8 ml of saline, 1 ml of air, and 1 ml of the patient's blood. The solution was prepared by agitating the mixture between two 10 ml syringes 10 times through a three-way venous line and injected by an 18 gauge intravenous catheter inserted in the right antecubital superficial vein. All of the tests were recorded for 60 s with an interval of 3 min between the tests for posterior analysis.

The patient was trained in the VM before the procedure and its effectiveness was determined by a 25% decrease of the MCA flow velocity and measured with the aid of a manometer connected to a tube with a mouthpiece. The subjects were instructed to maintain an expiratory pressure of 40 mm Hg. A small leak in the tubing prevented the subjects from maintaining the pressure by closing the glottis, and care was taken to avoid deep breathing before and after the release of the strain [4].

The MES criteria were: 1) a unidirectional, typically visible and audible, short duration, high-intensity signal within the Doppler flow spectrum with a movement toward the MCA with time, and 2) a positively sloped track in the m-mode image [5,6]. The test was considered positive whenever at least one MES was detected on both of the spectral gate displays and there was a bright red color on the m-mode of at least one of the monitored MCAs. In positive tests, the following characteristics were analyzed in each MCA independently. The MES counts were obtained during an offline analysis. The latency time (LT), in seconds, was measured between the CA injection and the detection of the first MES. The duration time (DT), in seconds, of the MES passage after the CA injection was defined as the time between the first and the last MES in each test. For tests with only one MES, the DT was set as 1 s.

Statistical analyses were performed with SPSS 12.0 software (SPSS Inc.). Statistical significance was assessed by 2-tailed Fisher exact test or Chi-square test for categorical variables and a Student's *t* test or Mann Whitney test for continuous variables. Statistical significance was determined at $p < 0.05$.

3. Results

The PFO group was composed of 16 patients (8 female) whose mean age was 41.5 ± 8.93 years. The no-PFO group was composed of 10 patients (4 female) whose mean age was 39.9 ± 12.07 years. Demographic variables are presented in Table 1.

From the 32 MCAs evaluated in the PFO group, 23 tested positive during the Resting Test and 30 during the VM Test. From the 20 MCAs evaluated in the no-PFO group, 10 tested positive during the Resting Test and 15 during the VM test.

When comparing all positive MCA tests from the PFO group ($n = 53$) versus the no-PFO group ($n = 25$), it was observed that the PFO group had higher MES counts (80.9 ± 124.5 vs. 10.2 ± 25.6 , $p < 0.001$), shorter LT (12.5 ± 6.6 vs. 16.2 ± 5.1 , $p = 0.02$) and longer DT (21.4 ± 17.4 vs. 11.7 ± 12.5 , $p = 0.013$) (Fig. 1). Only three (12%) MCA tests from the no-PFO group had more than 9 MES compared to 33 (62%) tests from the PFO group ($p < 0.001$). When evaluating the LT, 15 (39%) MCA tests from the PFO group had a latency shorter than 9 s compared to one (4%) test from the no-PFO group ($p = 0.01$).

An important distinction was that in the PFO group, 13 (25%) tests (31% of the patients) had counts of more than 9 MES and an LT shorter than 9 s by cTCD. This result was not observed in any of the tests from the no-PFO group ($p = 0.02$) (Fig. 2). When evaluating the 26 patients,

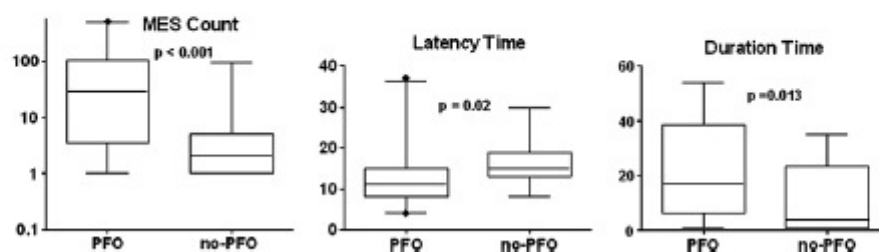


Fig. 1. Comparison between the PFO and no-PFO groups based on the markers evaluated, MES count, latency time and duration time.

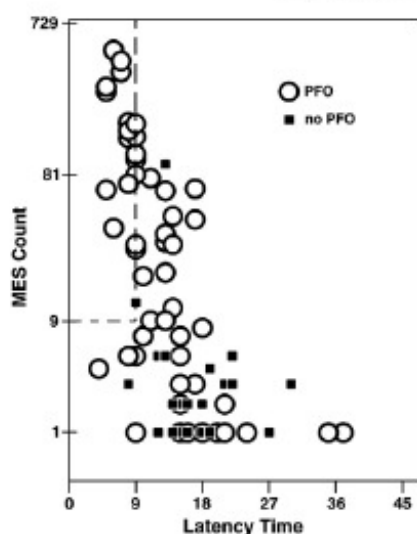


Fig. 2. Comparison between the PFO and no-PFO groups based on the cutoff (>9 MES count and <9 s of the latency time) inside the dot line.

this cutoff showed 100% specificity, 31% sensitivity, a positive predictive value of 100% and a negative predictive value of 47.6%.

4. Discussion

The present study demonstrated that in a selected group of stroke patients with a previous indication of PFO by cTEE, those with a positive PFO had higher numbers of MES, shorter LT and longer DT of MES passage compared with patients who were negatively diagnosed for PFO by cTEE. Furthermore, a sharp cutoff for the presence of PFO by cTEE could be observed in a quarter of patients when the rule of nine (more than 9 MES and a LT shorter than 9 s) by cTCD was followed.

The identification of an RLS by cTCD in a negative cTEE is a well-known phenomenon and has been previously described in 7% to 27% of tests. These findings were considered secondary to small intrapulmonary RLS [7–10]. Some characteristics based on the cTCD results could differentiate between PFO and extracardiac RLS, such as the presence of a higher number of MES (38 vs. 8) or a shorter LT in seconds (11 vs. 14) [7]. These results support the data presented by others who evaluated the mean number of MES (20.09 vs. 2.77) [11].

Different MES number cutoffs had been previously described to identify PFO by cTCD, and they varied from 5 to 15 [3,7,10,12]. However, patients without PFO indicated by cTEE should present higher numbers of MES when evaluated by cTCD (235 MES with α -dextran galactose microparticles and 56 MES with saline solution as CA) [9]. In the current study, by considering two factors – the number of MES (higher than 9 MES) and the LT (shorter than 9 s) – to be the cutoff in one MCA, it is possible to exclude all patients without a PFO identified by cTEE and identify 31% of the patients with a PFO by cTEE. It is important to recognize that a number of MES fewer than 9 during cTCD with an LT longer than 9 s did not exclude the presence of PFO, and these characteristics could be observed in 69% of the patients with a PFO by cTEE. However, these small shunts could be less related to ischemic stroke recurrence than the larger ones, though a recently study did not confirm these findings [13–15].

cTEE is an invasive method, not well tolerated by a significant number of patients with an inability to perform VM and with a 0.9% complication rate [16,17]. cTCD is a non-invasive, standardized and simple technique for diagnosing PFO and following-up in doubtful cases or patients subject to PFO closure [18]. These considerations

could permit to screening for PFO by cTCD, and in the absence of the rule of nine, a cTEE must be performed to exclude the interatrial defect.

In accordance with recent studies, we used m-mode to improve the detection of MES for RLS diagnosis by cTCD. A combination of both techniques (m-mode and bigate spectrogram) was used to confirm that the MES was passing through the MCA [3,5].

One of the limitations of the current study is that it included a selected and small group of patients, which could influence some results. The use of a previous cTEE could limit the identification of PFO size and morphology, but there is no agreement in previous publications about the relationship between the PFO size and the number of MES by cTCD [10,19]. To improve the correlation between cTCD and cTEE, they could be performed simultaneously, but this should limit the bilateral insonation and the VM procedure and reduce the number of MES observed by cTCD [10].

In conclusion, the combination of two cTCD characteristics can help to identify the PFO with 100% specificity, and a cutoff could be established by the MES count (higher than 9) and the LT (shorter than 9 s). In selected stroke patients, a cTCD could initially be performed to diagnose PFO, and on those tests without rule of nine results, a cTEE must be performed to exclude the presence of a PFO. These criteria could be included in the international consensus to improve the diagnosis of PFO.

References

- [1] Jaus M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:490–6.
- [2] Droste DW, Reissner M, Kemény V, Dittich R, Schulte-Albedernburg G, Stypmann J, Wichter T, Ringelstein EB. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. Reproducibility, comparison of 2 agents, and distribution of microemboli. *Stroke* 1999;30:1014–8.
- [3] Spencer MP, Moehring MA, Jesurum J, Gray WA, Olsen JV, Reisman M. Power m-mode transcranial Doppler for diagnosis of patent foramen ovale and assessing transcatheter closure. *J Neuroimaging* 2004;14:342–9.
- [4] Pott P, van Lieshout JJ, Ide K, Madsen P, Secher NH. Middle cerebral artery blood velocity during a Valsalva maneuver in the standing position. *J Appl Physiol* 2000;88:1545–50.
- [5] Saqqar M, Dean N, Scheibel M, Hill MD, Salam A, Shuaib A, Demchuk AM. Improved detection of microbubble signals using power m-mode Doppler. *Stroke* 2004;35:14–7.
- [6] Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosser DG, Kaps M, Markus HS, Russell D, Siebler M. Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke* 1998;29:725–9.
- [7] Horner S, Ni XS, Weihs W, Harb S, Augustin M, Duff M, Niederhorn K. Simultaneous bilateral contrast transcranial Doppler monitoring in patients with intracardiac and intrapulmonary shunts. *J Neurol Sci* 1997;150:49–57.
- [8] Droste DW, Silling K, Stypmann J, Grude M, Kemény V, Wichter T, Kühne K, Ringelstein EB. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: time window and threshold in microbubble numbers. *Stroke* 2000;31:1640–5.
- [9] Droste DW, Lakemeier S, Wichter T, Stypmann J, Dittich R, Ritter M, Moeller M, Freund M, Ringelstein EB. Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke* 2002;33:2211–6.
- [10] Sastry S, MacNab A, Daly K, Ray S, McCollum C. Transcranial Doppler detection of venous-to-arterial circulation shunts: criteria for patent foramen ovale. *J Clin Ultrasound* 2009;37:276–80.
- [11] Droste DW, Kriete JU, Stypmann J, Castrucci M, Wichter T, Tietje R, Weltermann B, Young P, Ringelstein EB. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: comparison of different procedures and different contrast agents. *Stroke* 1999;30:1827–32.
- [12] Karnik R, Stollberger C, Valentini A, Winkler WB, Slany J. Detection of patent foramen ovale by transcranial contrast Doppler ultrasound. *Am J Cardiol* 1992;69:560–2.
- [13] Anzola GP, Zavarize P, Morandi E, Rozzini L, Parrinello G. Transcranial Doppler and risk of recurrence in patients with stroke and patent foramen ovale. *Eur J Neurol* 2003;10:129–35.
- [14] Serena J, Segura T, Pérez-Ayuso MJ, Bassaganyas J, Molins A, Dávalos A. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: a case-control study. *Stroke* 1998;29:1322–8.
- [15] Serena J, Martí-Fàbregas J, Santamarina E, Rodríguez JJ, Pérez-Ayuso MJ, Masjuan J, Segura T, Gállego J, Dávalos A. Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: results from the prospective Spanish multicenter (CODICIA) study. *Stroke* 2008;39:3131–6.
- [16] Pfleger S, Konstantin Haase K, Stark S, Latsch A, Simonis B, Scherhag A. Haemodynamic quantification of different provocation manoeuvres by simultaneous

- measurement of right and left atrial pressure; implications for the echocardiographic detection of persistent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr* 2001;2:88–93.
- [17] Daniel WG, Ebel R, Kasper W, Visser CA, Engberding R, Sutherland GR, Grube E, Hanrath P, Maisch B, Dennig K, Scharf M, Kremer P, Angermann C, Ilceto S, Curtius JM, Mügge A. Safety of transesophageal echocardiography: a multicenter survey of 10,419 examinations. *Circulation* 1991;83:817–21.
- [18] Anzola GP. Transcranial Doppler: cinderella in the assessment of patent foramen ovale in stroke patients. *Stroke* 2004;35:e137.
- [19] Telman G, Valonetsky S, Kouperberg E, Sprecher E, Lorber A, Yarnitsky D. Size of PFO and amount of microembolic signals in patients with ischaemic stroke or TIA. *Eur J Neurol* 2008;15:969–72.